ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

C. E. BLOCH
KÖBENHAVN

TH. FRÖLICH
KRISTIANIA

AXEL JOHANNESSEN
KRISTIANIA

I. JUNDELL
STOCKHOLM

A. LICHTENSTEIN
STOCKHOLM

CARL LOOFT
BERGEN

E. LÖVEGREN
HELSINGFORS

S. MONRAD
KÖBENHAVN

WILH. WERNSTEDT
STOCKHOLM

ARVO YLPPÖ
HELSINGFORS

VOL. II

MCMXXIII

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1922—1924

610.5
A202
vol II + Suppl

ACTA PÆDIATRICA

CHICAGO, ILL.

REDACTORES:

C. E. BLOCH
KÖBENHAVN

AXEL JOHANNESSEN
KRISTIANIA

I. JUNDELL
STOCKHOLM

A. LICHTENSTEIN
STOCKHOLM

CARL LOOFT
BERGEN

E. LÖVEGREN
HELSINGFORS

S. MONRAD
KÖBENHAVN

ARVO YLPPÖ
HELSINGFORS

Vol. II. Fasc. 1
31: VII. 1922

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1922

Dup. U. of C.

610.5
A202

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL
3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

Acta pædiatrica hava till uppgift att möjliggöra, att de nordiska ländernas produktion inom pediatrikens område må framträda inför utlandet som ett samlat helt i stället för att, som förut varit fallet, spridas bland massan av publikationer i utländska tidskrifter. Vilken betydelse ett dylikt samfällt uppträdande har för de nordiska ländernas kultur, inses lätt.

Arbetena böra ej överskrida 50 trycksidor och skola helst avslutas med en kortfattad resumé. De tryckas på engelska, franska eller tyska efter författarens eget val. Varje häfte omfattar omkr. 6 tryckark, och 4 häften utgöra ett band. Häftena utgivas, så snart de för dem bestämda uppsatserna hunnit tryckas. Manuskript från de nordiska länderna insändas till resp. länders redaktörer. Prenumeration sker hos utgivaren. Pris 25 svenska kr. per band.

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 25 Swedish crowns or 30 shillings or 6 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 25 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journeaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 25: —.

EXCHANGE
UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
SEP 6 '35

FROM THE SACHS BABY HOSPITAL. DIRECTOR: DR. H. ERNBERG.

The calcium and phosphorus metabolism of prematurely born infants.[1]

BENGT HAMILTON, Stockholm.

Introduction.

It is a well known fact that prematurely born infants have a great predisposition to acquire rachitis, and that the symptoms often appear very early, at an age when the disease is rarely seen in infants born at full term. (As to the rachitis of prematures from a clinical point of view I may refer to a monograph by YLPPÖ, where the subject is exhaustively treated.) It has been surmised that this predisposition of the prematurely born infants is caused by the deficiency of the congenital calcium depot, supposed to be present in infants born at full term. On the evidence furnished by the works by MICHEL and HUGOUNENQ it is generally believed that the amount of calcium contained in the body at birth, has been stored mainly during the last foetal months. A part of the quantity of calcium then stored into the body, has been supposed to be loosely bound, forming a depot, from which the

[1] Read in part before the First Northern Congress of Pediatrics, Copenhagen, August 1919, and before the Second Northern Congress of Pediatrics, Stockholm, June 1921. A preliminary report of the calcium metabolism of premature infants has been published in the American Journal of Diseases of Children, **20**: 316, 1920.

Table 1.

Calcium and phosphorus content of the body of the foetus.

Age of foetus in months	Ca O		P_2O_5	
	Total	G. per kg.	Total	G. per kg.
Michel				
3—4	0.59	4.69	0.62	4.93
5	2.66	5.97	2.86	6.43
5	3.54	7.91	3.77	8.42
6	5.72	8.50	5.60	8.33
7	8.23	8.04	8.08	7.89
Full term	46.57	13.96	42.77	12.82
Hugounenq				
4—4.5	4.56	8.74	4.86	9.31
4.5—5	5.83	10.24	4.93	8.66
5—5.5	5.95	7.44	6.29	7.86
6	10.66	9.15	10.74	9.22
6.5	11.21	8.73	11.60	9.03
Full term	39.08	14.37	34.05	12.52
» »	43.18	13.06	38.49	11.64

requirements of the body after birth would partly be filled. In infants born before full term, this depot would be small or altogether lacking. This reasoning may be found, for instance, in the monograph by SCHLOSS on the pathogenesis and etiology of rachitis. An analogous theory has been advanced in respect to the iron content of the body and the anemia of prematures. (Literature in LICHTENSTEIN: Hämatologiska studier etc., page 264.)

This theory of a congenital calcium depot rests, as has been just mentioned, on the results set forth in the works of MICHEL and HUGOUNENQ. These works are, as far as cal-

Table 2.

Calcium and phosphorus content of the body. The 6—7 months old foetus compared with infants born at full term.

Author	Age of foetus	Weight	G. CaO per kg.	G. P_2O_5 per kg.
Michel	6 months	672	8.50	8.33
Hugounenq	6 »	1165	9.15	9.22
»	6.5 »	1285	8.73	9.03
Langstein-Edelstein .	End of 6th m.	960	10.8	8.50
» »	7 months	1420	9.31	8.50
Michel	7 »	1024	8.04	7.89
Brubacher	7 »	1169	10.4	10.9
Camerer-Söldner 1 . .	Full term	2616	7.00	7.84
2 . .	» »	2755	10.34	10.74
3 . .	» »	2683	9.36	10.40
4 . .	» »	2476	12.96	12.12
5 . .	» »	3048	10.66	10.30
6 . .	» »	3348	10.45	9.98
Michel	» »	3335	13.96	12.82
Hugounenq	» »	2720	14.37	12.52
»	» »	3300	13.06	11.64
de Lange	» »	2860	11.51	11.5

cium and phosphorus are concerned, summarized in Table 1. The calcium and phosphorus content of the body during the last three foetal months is here of special interest. Table 2 contains a summary of the works published on this subject. It will be seen that the 6—7 months old foetus, on the whole has a somewhat lower calcium content per kg. of body-weight than the infants born at full term. The body of the foetus is, however, poor in fat in comparison with that of full-term infants. Values calculated per kg. of fat-free body-substance will therefore give a better conception of the calcium content of the bones. The data necessary for this calculation are

given only in the works of LANGSTEIN-EDELSTEIN and CAMERER-SÖLDNER. The methods used are the same in both these investigations, the results are therefore readily comparable.

Langstein-Edelstein (Foetus, 7 months)		Camerer-Söldner (Full term)	
		1	8.10
		2	12.38
1	11.54	3	10.41
2	9.70	4	14.55
		5	12.12
		6	11.78

The values refer to g. CaO per kg. of fat-free body-substance. We see that in these cases the difference between the foetus and the full-term infant is small or none at all even by this mode of calculation.

From the works now mentioned, therefore, it may be concluded that the total calcium content of the body of the prematurely born infant is considerably smaller than in infants born at full term. The relative calcium content is, it seems, subject to great variations. The often somewhat soft bones of new-born prematures makes it probable that the bodies of these infants usually are comparatively poor in respect to calcium (as found by MICHEL and HUGOUNENQ).

We have not a priori the right to conclude that a low calcium content of the body at birth or the absence of a supposed calcium depot will necessarily lead to the development of rachitis. These deficiencies might be compensated by large calcium retentions in post-natal life. As to the amounts of calcium retained by prematurely born infants in post-natal life, very little is known. In the literature of the subject there are only to be found two works where the calcium metabolism of a prematurely born infant has been studied. A systematic study of this subject was therefore proposed to me by Dr. Lichtenstein, whom I here wish to thank for this suggestion as well as for much valuable advice and criticism.

For the permission to use the patients of the Sachs Baby Hospital for my study I am indebted to the Director of that hospital, Dr. Ernberg.

As has just been mentioned, there are two works published in which the calcium metabolism of a prematurely born infant has been studied; these works will be recorded below. To facilitate the comparison with the calcium metabolism of normal infants, I will first give a short summary of the investigations, made on this subject.

Table 3.

Calcium metabolism of healthy, breast-fed infants.

(Values in g. per 24 hours.)

Author	Age in months	Weight	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Retent.	Retent per kg.	Percent. of Int. Retained.
Birk	New-born (colostr.)	3870	0.074	0.016	0.004	0.020	0.054	0.014	73
»	New-born (breast-milk)	2970	0.062	0.016	0.004	0.020	0.042	0.014	68
Peiser Gl. . .	2	3720	0.279	0.211	0.021	0.232	0.048	0.013	17
Tobler-Noll . .	2.5	4085	0.239	0.149	0.037	0.186	0.053	0.013	22
Lindberg I+II	2.5	4330	0.259	0.179	0.021	0.199	0.060	0.014	23
Muhl B—1 II	2.5	5490	0.310	0.198	0.021	0.220	0.091	0.017	29
» » III	2.5	5560	0.315	0.199	0.023	0.222	0.093	0.017	30
Michel-Perret .	3	4725	0.377	0.198	0.030	0.228	0.149	0.032	40
Malmberg, S. E.	3.5	5445	0.341	0.169	0.029	0.197	0.144	0.026	42
» O. G.	3.5	5440	0.328	0.162	0.013	0.175	0.153	0.028	47
Muhl, L. St .	4	5140	0.297	0.155	0.015	0.170	0.127	0.025	43
Schabad . . .	4	7700	0.364	0.164	0.019	0.182	0.181	0.024	50

Orgler, in a monograph, published in 1912, on the calcium metabolism of infants includes a comprehensive table of the works then published on this subject and concludes from these works that 0.130 g. CaO daily is the minimum of normal retention. Orgler admits, however, that occasionally a

smaller retention may be found. Since then our knowledge on this subject has been increased by several investigations; a renewed discussion of the facts is therefore necessary. In Table 3 are given the main results of the works concerning the calcium metabolism of healthy, breast-fed infants. Only breast-fed infants are included, as only these infants can be considered to live in quite normal conditions.

Birk studied two infants during the first days of life. One of the infants was nourished with colostrum at the breast of his mother. The technical difficulties of such an experiment were, of course, very great. While the infant sucked at one breast, the other was emptied by hand and the colostrum thus obtained saved for analysis. There may, of course, be some difference in the composition of the colostrum thus obtained and the colostrum actually drunk by the infant, but, according to the author, this difference is insignificant. The experiment lasted five days, during which the infant lost 220 g. in weight. The infant was kept under observation during the first three months of life, was during this time in good health and gained on the average 20 g. daily. — The other infant was nourished with the breast-milk of a wet-nurse. This experiment lasted four days, during which the infant lost 200 g. in weight.

The infant Gl. of Peiser had been nourished with breast-milk from the age of two weeks. From this age to the age of seven weeks, when the experiment was made, the infant gained 12 g. in weight daily on the average. Some days before the experiment was made, the amount of milk given to the infant was increased from 500 g. to 600 g. daily. During the experiment, which lasted five days, the infant gained an average of 36 g. This sudden increase in the gain in weight makes it very probable that the amounts of milk given to the infant previous to the experiment, although within normal limits, were somewhat too small for that particular infant. The value of the results is somewhat diminished by this circumstance. The infant was kept under observation

to the end of the first year and was during that time free from rachitic symptoms.

The infant studied by TOBLER and NOLL had been nourished with breast-milk from birth. With the exception of a dyspeptic disturbance of short duration (according to the authors caused by fat-free breast-milk, given to the infant during four days for experimental purposes when it was six weeks old), the infant was in very good health during the time preceding the metabolism experiment. It gained, however, somewhat slowly in weight, on the average 13 g. daily; the week preceding the experiment, however, the infant gained on the average about 25 g. daily. The experiment lasted six days. Gain in weight: 24 g. daily on the average. Milk: an average of 713 c. c. daily. The infant was observed to the age of seven months; no rachitis.

The infant studied by LINDBERG was $2\frac{1}{2}$ months old. This infant had been nourished with breast-milk from birth and had been in very good health during the months preceding the experiment. The average gain in weight was 18 g. per day during these months, during the experiment 22 g. daily. The experiment consisted of four periods, each of three days duration. Between the first and the second period there was an interval of one day. In the first two periods the infant received an average of 713 c. c. of milk daily. In the two last periods the infant was given breast-milk, to which breast-milk fat had been added. These periods are not, of course, included in the Table. The infant was observed down to the age of nine months and developed no symptoms of rachitis during the time of observation.

The investigations of MUHL and of MALMBERG have not as yet been published, and I owe it to the courtesy of those investigators that I have been able to include the normal infants studied by them in the present report. By personal interrogation I have ascertained that these infants were in full health, gained normally in weight and received adequate amounts of food. Duration of each experiment: six days.

The work of MICHEL-PERRET has appeared in a publica-

tion which is unhappily not owned by any of the public libraries in this country. I have therefore not been able to obtain any information about the condition of the infant studied by them; but as the result of the experiment agrees very well with those obtained by other investigators, this case has also been included in the Table.

SCHABAD gives no information as to the health and gain in weight of the infant studied by him in the months preceding the experiment. The infant had been nourished with breast-milk from birth and was admitted at the hospital because of dyspepsia. This was, however, of short duration, and the author states that at the time when the experiment was made, there were no symptoms of any dyspeptic disturbance, nor of rachitis. At that time the infant was about four months old and had a weight of 7,700 g., which decidedly is above the normal. The experiment lasted three days. Average gain in weight: 13 g. daily. Milk on the average 880 c. c. daily. We are not informed whether the author had the opportunity to follow the later development of the infant.

Before commenting on the results of these works, I think it is necessary to explain why the values »Retention per Kg. of body-weight» have been included in the Table. To refer the retention to the body-weight of the infant at the time, when the retention was found, is a mode of calculation which has been termed unscientific, because, as L. F. MEYER says: »Beim Erwachsenen, der seine Körpermasse nur auf den Bestand zu erhalten hat, hat dieser Rechenmodus Berechtigung, beim Säugling aber vollzieht sich unabhängig von der eigentlichen Körpermasse die Neubildung von Geweben, auf die es ankommt. Eine Beziehung auf den vorhandenen Körperbestand sagt uns demnach nichts.» It is of course true that, theoretically, there seems to be no *relation* between the retention and the body-weight. Supposing, however, that it could be shown that there exists a *parallelism* between the values for retention and the body-weight; if the retentions increased with the growth of the infant, then, perhaps, there

might between these factors exist a constant mathematical relation which would be very serviceable for practical purposes. This reasoning caused me to calculate the retention per kg. of body-weight in all cases and I think the result of the calculation justifies the inclusion of these values in the Table.

The new-born infants studied by BIRK have been included in the Table in order to show that at this time of life an infant may retain as much calcium as during the subsequent months. The remaining infants are 10 in number, their age was from 2 to 4 months, and their weight varied between 3,720 g. and 7,700 g. As far as information is given, the infants were, on the whole, in good health both during the experiments and in the time preceding them. Some cases were slightly underweight, one much above the ordinary weight. The amounts of milk given to the infants were within normal limits (compare the values given by CAMERER).

Table 3 shows that the value mentioned by ORGLER (0.130 g. CaO daily), obviously must be abandoned as the minimum of normal calcium retention. Of the 12 infants only 5 had retentions of about this magnitude or more. It will further be seen that there is a certain parallelism between the retentions on one side and the age and weight of the infants on the other side. Such a parallelism has previously been pointed out by LINDBERG, and later works confirm this observation. The retentions are of different magnitude in infants below and above the age of three months. In infants less than three months old the retentions are 0.042—0.093 g. daily; in infants more than three months old the retentions are 0.127—0.181 g. daily. As may be seen in the Table, the relation between the body-weight and the retention is in each of these groups fairly constant: the retention per kg. is in infants less than three months old 0.013—0.017 g., in infants above this age 0.024—0.032 g. daily. This is, I think, a sufficiently close agreement to make these values useful for practical purposes. — The comment on the

values for intake and excretion of calcium will be found in the discussion made later on.

Table 4.

Author	Age in months	Weight	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per Kg.	Percent. of Int. Retained
Klotz	2.5	3420	0.108	0.064	0.009	0.073	0.035	0.010	32
Blauberg . . .	5	6740	0.272	0.066	0.031	0.097	0.175	0.026	65

It is, I think. necessary to explain why the infants studied by KLOTZ and by BLAUBERG have been excluded from the Table, as these cases are usually taken into account when the normal calcium metabolism is discussed. The results of these works may be seen in Table 4. The calcium intake of the infant studied by KLOTZ, is quite surprisingly low. If it is compared with the values in Table 3, it will be seen that it is less than half of the lowest value of this Table (new-born infants excluded). The infant, although $2\frac{1}{2}$ months old received only 468 c. c. of milk daily. The gain in weight was only 3.3 g. per day. It is obvious that the conditions of this experiment cannot be termed normal. — The calcium intake of the infant studied by BLAUBERG is within the limits of the values of Table 3, but if the age of the infant is taken into consideration, the intake seems to be rather small. This fact alone, however, would not have justified the exclusion of this experiment from the Table if the low calcium intake had been caused only by a low calcium content of the milk. It must be remembered that the calcium content of the milk is more variable than would appear from the results of metabolism experiments, where as a rule a mixture of milk from several women is used. The low calcium intake in the case of BLAUBERG, however, was not caused by a low calcium content of the milk, but by a low intake of milk. The infant received only 671 c. c. of milk daily, which decidedly is too small an amount for an infant at the age of

Table 5.

Phosphorus metabolism of healthy, breast-fed infants.

(Values in g. per 24 hours.)

Author	Age	Weight	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Percent of Int. Retained	Absorpt.	Percent of Int. Absorbed.
Birk	New-born (Colostr.)	3870	0.234	0.004	0.045	0.048	0.186	79	0.230	98
»	New-born (Breast-milk)	2970	0.055	0.026	0.060	0.086	−0.032	—	—	—
Tobler-Noll . . .	2.5 m.	4085	0.210	0.034	0.057	0.091	0.119	57	0.176	84
Lindberg I + II .	2.5 m.	4330	0.291	0.059	0.067	0.126	0.166	57	0.232	80
Muhl, B—l II . .	2.5 m.	5490	0.251	0.059	0.071	0.130	0.120	48	0.191	76
» » III .	2.5 m.	5560	0.261	0.054	0.094	0.148	0.113	43	0.207	79
Michel-Perret . .	3 m.	4725	0.268	0.072	0.075	0.147	0.121	45	0.196	73
Malmberg S. E. .	3.5 m.	5445	0.359	0.071	0.077	0.148	0.211	59	0.288	80
» O. G. .	3.5 m.	5440	0.332	0.062	0.036	0.099	0.234	70	0.270	81
Muhl L. St. . . .	4 m.	5140	0.289	0.046	0.117	0.163	0.126	44	0.243	84

five months and with a weight of 6,740 g. The gain in weight was only 10 g. daily.

In some of the cases reported below the metabolism of phosphorus has been studied. It is therefore necessary to give a short summary of the works concerning the phosphorus metabolism of healthy, breast-fed infants. This summary will be found in Table 5. The cases are the same as above with the exception of those of PEISER and of SCHABAD. The new-born infant nourished with ordinary breast-milk had a negative retention of phosphorus. Obviously the intake was insufficient. In the other cases the retentions were between 0.113 g. and 0.234 g. P_2O_5 daily. There is no parallelism between the retentions and the age or the weight of the infants. The values for absorption show smaller variations than the values for retention a fact previously pointed out by LINDBERG. The percentage of the intake which was absorbed is nearly the same in all cases, with the exception of the new-born infant nourished with colostrum.

Previous works on the calcium metabolism of prematurely born infants nourished with breast-milk. The main results of these studies will be found in Table 6. The infant studied by SCHLOSSMANN was born in the eighth month of pregnancy. At the age of two days it had a weight of 1,760 g. It seems to have been nourished with breast-milk during the time preceding the experiment. The experiment lasted 5 days, during which the infant had an average gain in weight of 20 g. daily. No mention is made as to the

Table. 6.

Author	Age in months	Weight	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per Kg.	Percent of Int. Retained
Schlossmann, infant Kubitz. .	1	2480	0.352	0.133	0.051	0.184	0.168	0.068	48
Birk & Orgler .	4.5	3440	0.210	0.130	0.009	0.139	0.071	0.021	34

further development of the infant. — The calcium retention of this infant is remarkably high. The total retention is about equal to the largest retention found in full-term infants. The intake is also very high. The milk used in the experiment of SCHLOSSMANN contained 0.075 g. CaO in 100 c. c. As probably it is a very rare occurence that the breast-milk is so rich in calcium (see the analyses made by SCHLOSS), the conditions of this experiment must be considered as rather exceptional.

The infant studied by BIRK and ORGLER was born in the eighth month of pregnancy with a weight of 2,050 g. During the first months of life it was nourished with mixtures of cow's milk and water. At the age of about one month the metabolism of the infant was studied. The calcium retention was then negative. When the infant was $2\frac{1}{2}$ months old, the experiment was repeated and a retention of 0.071 g. CaO was found. Shortly after the conclusion of this experiment the infant had a dyspeptic disturbance and was therefore given breast-milk. This nourishment was continued, and six weeks after the recovery from the dyspepsia another experiment was made. Some weeks previously craniotabes had first been noted, and when the experiment was made this symptom, nearly always found in prematures of this age, was very marked. The experiment lasted only three days. The result of this experiment is seen in the Table. In a subsequent experiment the infant was given breast-milk, to which acetate of calcium had been added. The retention remained the same as in the preceding period although the infant received a total of 0.725 g. CaO daily.

The results of these experiments are not in accordance with one another. In one case the retention was exceedingly high, but as the intake also was unusually large it is hardly possible to draw any general conclusions as to the calcium retentions of prematurely born infants. In the other case the retention was somewhat low in comparison with full-term infants of the same age. Against this experiment the objection may be raised that the condition of the infant had

possibly been impaired by nutrition with cow's milk during the first months of life.

It may be seen from the above that our knowledge of the calcium metabolism of prematurely born infants is very limited. The following study was made in order to increase our knowledge on this subject.

Methods.

Each metabolism experiment was usually given a duration of ten days in order, as far as possible, to avoid the error which may be introduced by fluctuations of the retentions. With the same object in view at least two experiments have been made on each infant. The apparatus of Bendix-Finkelstein was used to collect the urine and stools. The infants were kept warm by an electrically heated rug and hot-water bottles. Their general condition was never influenced by the experiments. They did not get restless and took their food quite as well as in the intervals. The scrotum was oftenly slightly edematous at the end of the experiments. In two instances there was a small decubital ulcer once on the heel (Case 2, Per. I), once on the scrotum (Case 1, Per. I), but these healed rapidly and cannot possibly have influenced the results of the experiments.

The urine was conserved with toluol. The feces were first dried on the water-bath, then by 100° Celsius until the weight was constant. They were made homogeneous in the manner described by CURT MEYER (mixing the feces with ether and stirring until the ether is vapourized). No special measure was taken to mark on the stools the beginning of the experiment. The milk was a mixture of milk from four wet-nurses in different stages of the lactation. It was given to the infants in bottles; the small vomitings which occasionally occurred were taken up on a diaper and weighed. The milk was conserved with formaldehyd.

The method of STOLTE was used for the preparation of the ashes. In the preparation of ashes for the determination of phosphorus, sodium carbonate was added to the material. The analytic methods employed were: for calcium MCCRUDDEN, for phosphorus NEUMANN, for nitrogen KJELLDAHL. Double determinations were, of course, made in every instance, and the values obtained were in good agreement.

Report of Cases.

The infants were regularly subjected to physical examination. When anything abnormal was found at the examination, the fact is recorded below. With the exception of the usual rachitis and anemia of prematures, however, the infants were very healthy during the time when the experiments were made; even the common infections of the pharynx were nearly altogether avoided, as the infants were isolated in a separate room of the hospital, and every precaution was taken to prevent such infections. One Wassermann and one Pirquet test was made on each infant with the exception of Case 3, where the Pirquet test unhappily was omitted. The tests made were all negative. Clinical symptoms of syphilis and tuberculosis were not observed in any case.

Case 1.

The mother had advanced pulmonary tuberculosis. The infant was born Nov. 18, 1918, at the Southern Obstetric Clinic (Södra Barnbördshuset) four weeks before full term with a weight of 1,930 g. Admitted at the Sachs Baby Hospital Nov. 27. Physical examination on admission: slightly icteric (icterus neonatorum), otherwise negative. The bones of the scull were flexible, but there were no soft spots or bone defects.

The growth of the infant is illustrated by Fig. 1 and the following Table:

Date	Length c.	Circumference of	
		Head c.	Chest c.
Nov. 27, 1918	42	30	27
Jan. 2, 1919	47	33	31
» 19 . .	48	34	32
» 30 . .	49	35	33
March 3 . .	53	36	34
» 19 .	54	37	35
» 31 .	55	38	36
July 15 .	60	40	37

The infant showed the rapid growth usual in healthy prematures, doubling its birth-weight in 110 days. It was from

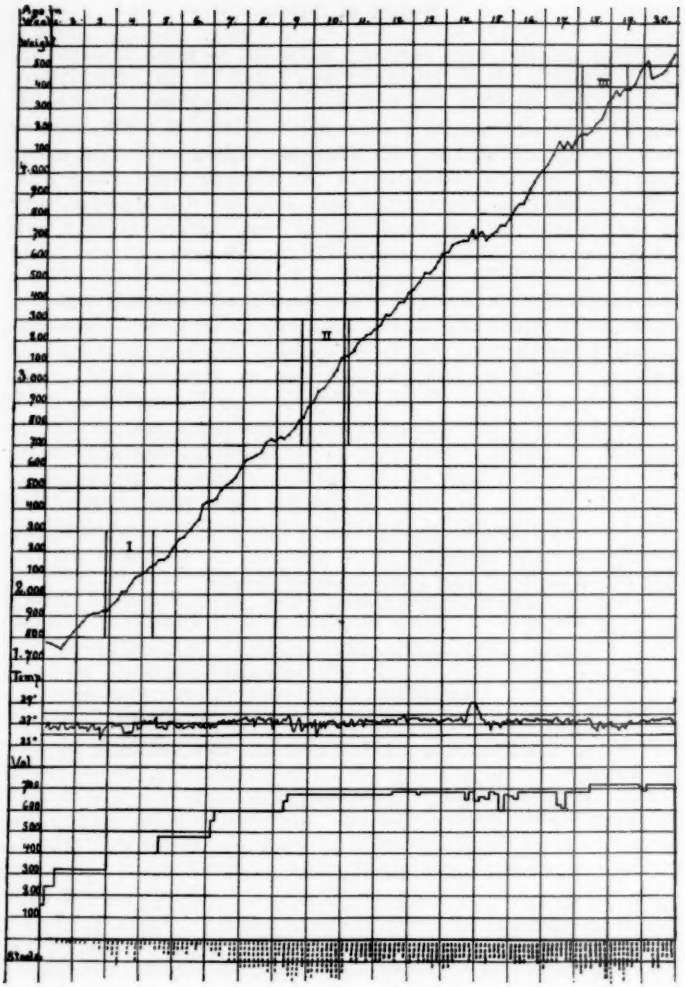


Fig. 1. *Case 1.*

birth and to the age of five months nourished exclusively with breast-milk. The stools were nearly always rather frequent, often somewhat diarrhoeal. The increase in the number of stools during the experiments, which may be seen in the Fig., is with great probability only apparent. During the experiments each stool could be noted and recorded. In the intervals the diaper was changed only 3—5 times daily, the actual number of the stools could therefore not be recorded. The temperature of the infant showed usually only small variations. Wassermann neg. Jan. 2. Pirquet neg. Jan. 30.

When the infant was admitted to the hospital, it had a slight conjunctivitis and rhinitis. Gonococci were found in the secretion from the conjunctivae. These symptoms disappeared rapidly under treatment.

The first experiment was begun Dec. 10, 1918. The preceding day the scull was carefully examined and found exactly as on admission.

Period I.

Dec. 10—Dec. 19 (10 days).

Age at beginning of period	3 weeks.
Weight » » » »	1930 g.
» » end » »	2140 g.
Gain in weight	210 g.
Average gain per day	21 g.

Food, breast-milk; in ten days 3,886 c. c.; average daily 389 c. c.

Urine of acid reaction; in ten days 2,860 c. c.; average daily 286 c. c.

Feces normal (by »normal feces» are meant the so called »typical breast-milk stools», saffron-coloured, homogeneous and of a pasty consistency), of acid reaction. Number of stools: 0, 2, 3, 5, 1, 3, 1, 4, 2, 1.

Total solids of feces: 34.25 g.; average daily 3.43 g.

Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism, see Table 7.

About two weeks later a slight softness in the posterior part of the right parietal bone was noted. This craniotabes progressed rapidly, and when the second period was commenced there could be felt a soft spot, about 2 c. in diameter, in this part of the scull. A pharyngitis at the beginning of January, accompanied by a somewhat irregular temperature (see Fig. 1)

and some restlessness, made it necessary to postpone the second experiment till the end of the month. The infant was then again in full health.

Period II.

Jan. 20—Jan. 29 (10 days).

Age at beginning of period	2 months
Weight » » » »	2830 g.
» » end » »	3150 g.
Gain in weight	320 g.
Average gain per day	32 g.

Table 7.

Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism of Case 1.

(Values in g. per 24 hours.)

	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per kg.	Percent of Int. Retained	Absorpt.	Percent of Int. Absorbed.
					CaO				
Per. I	0.144	0.100	0.011	0.110	0.034	0.017	24	—	—
» II	0.245	0.201	0.005	0.206	0.038	0.013	16	—	—
» III	0.310	0.204	0.007	0.212	0.098	0.023	35	—	—
					P_2O_5				
Per. I	0.123	0.020	0.011	0.032	0.091	—	74	0.102	83
» II	0.218	0.028	0.071	0.098	0.120	—	55	0.190	87
» III	0.255	0.030	0.082	0.112	0.144	—	56	0.225	88
					N				
Per. I	0.664	0.107	0.185	0.292	0.372	0.183	56	—	—
» II	1.057	0.218	0.279	0.497	0.560	0.187	53	—	—

Food, breast-milk; in ten days 6,617 c. c.; average daily 662 c. c.

Urine of acid reaction; in ten days 3,929 c. c.; average daily 393 c. c.

Feces soft-normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 5, 6, 7, 6, 6, 6, 7, 8, 6.

Total solids of feces 114.25 g.; average daily 11.43 g.

Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism, see Table 7.

The calcium intake is in this period considerably higher than before. The increase is excreted, however, and the retention is the same as in the preceding period. The retention of phosphorus and nitrogen has increased.

The usual anemia of prematurely born infants could now, at the age of 2 months, be noted in this infant. With the exception, however, of a slight pallor, the infant had a very healthy appearance. At the end of February it had again a pharyngitis of short duration. The craniotabes progressed rapidly, the posterior part of the right parietal bone was soon quite soft, and soft spots appeared also on the left side. On the thorax and the extremities no rachitic symptoms could be noted at this time.

Period III.

March 20—March 29 (10 days).

Age at beginning of period	4 months.
Weight » » » »	4170 g.
» » end » »	4390 g.
Gain in weight	220 g.
Average gain per day	22 g.

Food, breast-milk; in ten days 6,874 c. c.; average daily 687 c. c.

Urine in ten days 3,336 c. c.; average daily 334 c. c. Neutral reaction 1st, 2nd, 3rd, 7th, 9th days, other days acid reaction.

Feces soft-normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 5, 5, 4, 5, 7, 9, 6, 6, 8.

Total solids of feces: 96.49 g.; average per day: 9.65 g.

Calcium and phosphorus metabolism, see Table 7.

The intake of calcium is higher than in the preceding period. This time, however, the increase is retained. The phosphorus retention is about the same as before.

This experiment was the last, made on this infant. The whole back of the scull was at this time quite soft, but some weeks later, when the infant was five months old, the first signs of healing could be noted. Soon afterwards the infant left the

hospital. It was seen again at the age of eight months. The craniotabes was then quite healed but the back of the scull was rather flat, and there were osteophytes on the tubera of the frontal bones. The infant had no teeth. There was a slight rosary, but no outward signs of rachitis of the extremities.

Case 2.

The mother had advanced pulmonary tuberculosis. The infant was born Nov. 30, 1918, at the Southern Obstetric Clinic. Birth-weight: 1,550 g. Admitted at the Sachs Baby Hospital Dec. 13. Physical examination on admission: nothing abnormal. Bones of the scull flexible, but no soft spots or defects. Growth, see Fig. 2 and the following Table:

Date	Length c.	Circumference of	
		Head c.	Chest c.
Nov. 30, 1918	39		
Jan. 13, 1919	43	30	26
Febr. 6 . .	45	33	28
» 20 . .	47	33	29
March 5 . .	48	35	30
April 16 . .	51	38	35
May 27 . .	53	41	36
July 4 . .	53	41	37

This infant doubled its birth-weight in 102 days. It was nourished exclusively with breast-milk from birth to May 31 when it was six months old. The stools were frequent, often somewhat diarrhoeal. During the first weeks it was very difficult to keep the temperature of the infant at the normal level. It may be seen from the Fig. that during the first experiment there were recorded temperatures above as well as below the normal level. Soon, however, the ability of the infant to regulate the temperature of the body improved and after the first experiment the infant had a very even temperature. Wassermann neg. Febr. 20. Pirquet neg. Jan. 30.

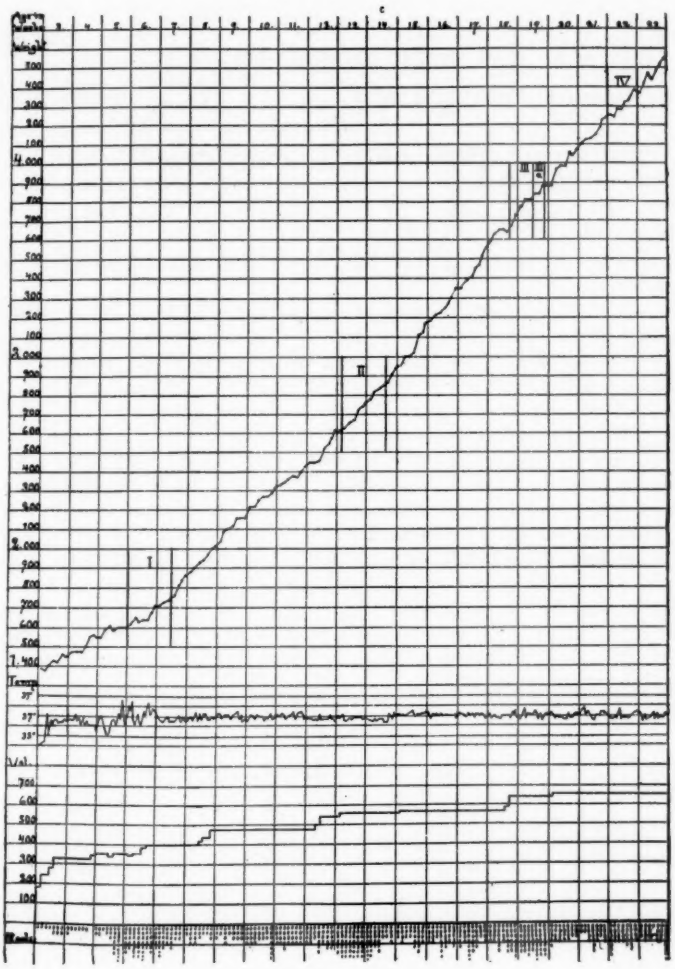


Fig. 2. *Case 2.*

Period I.

Jan. 3—Jan. 12 (10 days).

Age at beginning of period	1 months
Weight » » » »	1620 g.
» » end » »	1760 g.
Gain in weight	140 g.
Average gain daily	14 g.

Food, breast-milk; in ten days 3,595 c. c.; average daily 360 c. c.

Urine of acid reaction; in ten days 2,149 c. c.; average daily 215 c. c.

Feces normal or soft-normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 5, 7, 8, 8, 5, 6, 5, 7, 5.

Total solids of feces: 57.96 g.; average daily 5.80 g.

Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism, see Table 8.

The retention of calcium is in this period very low, only about the half of the retention in Case 1 at a corresponding age. The retention of phosporus is also lower than that in the preceding case. The retention of nitrogen is about the same.

Some days after the conclusion of this period there was noted a softness in the posterior part of the right parietal bone. This craniotabes progressed very rapidly, one month later there was a large soft area in this part of the scull. The general condition of the infant, however, was very satisfactory, and it gained rapidly in weight.

Period II.

Febr. 22—March 3 (10 days).

Age at beginning of period	3 months
Weight » » » »	2620 g.
» » end » »	2870 g.
Gain in weight	250 g.
Average gain per day	25 g.

Food, breast-milk; in ten days 5,337 c. c.; average daily 534 c. c.

Urine in ten days 3,258 c. c.; average daily 326 c. c. Acid reaction 1st, 3rd, 5th, 7th, 9th and 10th days; other days neutral reaction.

Stools soft, sometimes diarrhoeal. Number of stools: 7, 7, 8, 8, 8, 7, 8, 7, 5, 6.

Total solids of feces 126.88 g.; average daily 12.69 g.

Calcium metabolism, see Table 8.

The intake has increased, but in spite of this the infant retained practically no calcium at all.

In the subsequent interval the craniotabes progressed further. Soon the whole back of the scull was quite soft. The infant at this time did not take the food quite as well as before, but in spite of this it gained constantly and rapidly in weight. Symptoms of anemia could now be noted.

Period III.

April 2—April 6 (5 days).

Age at beginning of period	4 months
Weight » » » »	3670 g.
» » end » »	3840 g.
Gain in weight	170 g.
Average gain per day	34 g.

Table 8.

Calcium, phosporus and nitrogen metabolism of Case 2.

(Values in g. per 24 hours.)

	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per kg.	Percent. of Int. Retained	Absorpt.	Percent. of Int. Absorbed.
					CaO				
Per. I	0.134	0.113	0.006	0.119	0.015	0.009	11	—	—
» II	0.188	0.172	0.008	0.180	0.008	0.003	4	—	—
» III	0.270	0.200	0.008	0.208	0.062	0.016	23	—	—
» IIIa[1]	0.298	0.224	0.011	0.235	0.063	0.017	21	—	—
» IV[1]	0.309	0.202	0.016	0.218	0.091	0.021	29	—	—
					P_2O_5				
Per. I	0.119	0.021	0.045	0.066	0.053	—	45	0.098	82
					N				
Per. I	0.599	0.115	0.162	0.277	0.322	0.191	54	—	—

[1] 4 c. c. of a 2 per cent solution of $CaCl_2$ daily added to the milk.

Food, breast-milk; in five days 3,121 c. c.; average daily 624 c. c.

Urine in five days 1,851 c. c.; average daily 370 c. c. Neutral reaction 2nd and 3rd days; other days acid reaction.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 7, 6, 6, 7.

Total solids of feces: 55.25 g.; average daily 11.05 g.

Calcium metabolism, see Table 8.

We see here the same peculiarity as was pointed out in the preceding case. The intake of the second period is higher than in the first, but all the increase is excreted. In the third period the intake has increased further, this time nearly all the increase is retained. The retention in Period III was nearly as high as the retention of Case 1 at the same age.

It was now my intention to study the influence of calcium medication on the metabolism. I had calculated on a calcium intake with the milk of about 0.200 g. CaO in Period III and intended, by the addition of $CaCl_2$, to increase the intake to about 0.275 g. I did not know at the time that the milk used in the Period III was more rich in calcium than the milk previously given to the infant. Further, by a miscalculation only half the intended amount of $CaCl_2$ was added to the milk. Instead of increasing the calcium intake from 0.200 g. to 0.275 g. the amounts, actually given to the infant, were 0.270 g. in Period III and 0.298 g. in Period III a, a difference, which could hardly be expected to influence the retention of calcium. In fact, we find the conditions nearly unaltered.

Period III a followed imediately on Period III.

Period III a.

April 7—April 9 (3 days).

Age at beginning of period	4 months
Weight » » » »	3840 g.
» » end » »	3890 g.
Gain in weight	50 g.
Average per day	17 g.

Food, breast-milk, to which daily was added 4 c. c. of a 2 per cent solution of $CaCl_2$. In three days 1,866 c. c.; average daily 622 c. c.

Urine in three days 1,145 c. c.; average daily 382 c. c. Neutral reaction 2nd day; other days acid reaction.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 8, 7.
Total solids of feces 35.36 g.; average daily 11.79 g.
Calcium metabolism, see Table 8.

As no measure was taken to mark on the stools the beginning of the period, the stools, collected do not quite correspond to the intake. A part of the stools belong to the preceding period, when no extra calcium was given. The value for excretion with the feces is consequently not quite correct, probably somewhat too low.

It needed some time to prepare and analyse the material, collected in Periods III and III a. The increased calcium content of the milk and the error of calculation mentioned above, were therefore not immediately known, the experiment consequently continued according to the plan previously decided on. According to this plan the effect of calcium medication was to be studied, firstly immediately after the medication was begun (Period III a), secondly when the medication had been continued for some time. Two weeks after the experiment, just recorded, a new period was begun.

Period IV.

April 25—May 1 (7 days).

Age at beginning of period	5 months
Weight » » » »	4250 g.
» » end » »	4370 g.
Gain in weight	120 g.
Average gain daily	17 g.

Food, breast-milk, to which daily was added 4 c. c. of a 2 per cent solution of $CaCl_2$. In seven days 4,547 c. c.; average daily 650 c. c.

Urine in seven days 2,854 c. c.; average daily 408 c. c. Acid reaction 1st day; other days neutral reaction.

Feces normal 1st—4th days; somewhat diarrhoeal 5th—7th days. Acid reaction. Number of stools: 7, 4, 4, 4, 5, 6, 4.
Total solids of feces 59.39 g.; average daily 8.48 g.
Calcium metabolism, see Table 8.

The calcium retention is here larger than in the preceding period. It is, however, impossible to decide whether this is a spontaneous fluctuation or an effect of the calcium medication. The last two periods, intended as a study of the influence of calcium medication were a failure in this respect. The amount

of calcium given was too insignificant, in comparison with the calcium contained in the milk. The result of the experiment does not allow the drawing of any conclusions.

The subsequent history of the infant was shortly as follows: Breast-milk was continued for some time, during which the infant gained in weight and was in good condition. The craniotabes was stationary, but there now appeared osteophytes on the frontal bones and a rosary. These symptoms increased steadily and gave to the infant a very rachitic appearance. When the infant was six months old it was considered unnecessary to continue the nourishment with breast-milk. The infant was therefore given a mixture of cow's milk and barley water with the addition of sugar and flour. Soon afterwards, however, there was a marked change in the general condition of the infant. The appetite was unsatisfactory, and the infant did not gain in weight. An infection of the retropharynx acquired some time previous to the change of nutrition caused laborious breathing. The temperature soon rose to 38°—39°. No other cause could be found except the retropharyngeal angina just mentioned. There was no diarrhoea. The food was again altered, and the infant was given the butter-gruel descibed by Czerny. The condition, although rather unsatisfactory, did not seem in any way dangerous. It was therefore altogether unexpected when the infant some days later died in a sudden collapse. It was then 7 months old. At the post mortem examination (Dr. HENSCHEN) he mucous membranes of the pharynx, retropharynx and, partially also of the larynx were found to be very swollen. There was a purulent secretion in the larger bronchial tubes. Marked rachitis of typical appearance was found in the bones. No syphilis. No tuberculosis.

Case 3.

The mother had advanced pulmonary tuberculosis. The infant was born Jan. 15 at the Hospital for pulmonary tuberculosis at Löt, 6—8 weeks before full term and was, like the previous cases, immediately separated from the mother. Birth-weight: 1,600 g. Admitted to the Sachs Baby Hospital Jan. 17. Physical examination on admission: nothing abnormal. Bones of the scull flexible, but no soft parts.

The growth of this infant is illustated by Fig. 3 and the following Table:

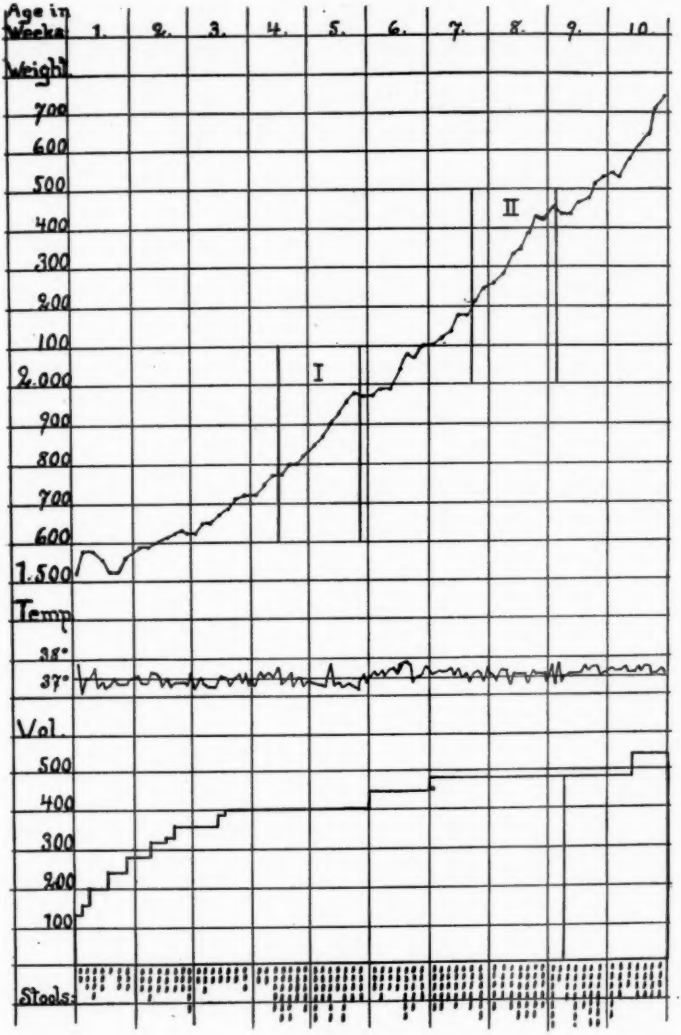

Age in Weeks
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10
Weight
700
600
500
400
300
200
100
2.000
900
800
700
600
1.500
I
II
Temp
38°
37°
Vol.
500
400
300
200
100
Stools

Fig. 3. *Case 3.*

Date	Length c.	Circumference of	
		Head c.	Chest c.
Jan. 18 . .	44	32	26
Febr. 20 .	45	33	26
April 3 . .	48	36	31

When the infant left the hospital it was 83 days old. It had then gained to a weight of 2,980 g. Probably it would have doubled the birth-weight in 90—100 days. The infant was nourished exclusively with breast-milk from birth to March 16. The stools were often frequent sometimes diarrhoeal. The temperature was easily kept at the normal level. Wassermann neg. Febr. 20.

The first experiment was made when the infant was 1 month old. On the day preceding the beginning of the experiment the scull was carefully examined: no craniotabes.

Period I.

Febr. 10—Febr. 19 (10 days).

Age at beginning of period	1 month
Weight » » » »	1770 g.
» » end » »	1970 g.
Gain in weight	200 g.
Average gain daily	20 g.

Food, breast-milk; in ten days 3,822 c. c.; average daily 382 c. c.

Urine of acid reaction, in ten days 1,930 c. c.; average daily 193 c. c.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 6, 4, 6, 6, 6, 6, 3, 6, 4.

Total solids of feces: 65.84 g.; average daily 6.58 g.

Calcium and phosphorus metabolism, see Table 9.

Practically all the calcium, received, was again excreted. The phosphorus retention is not so large as that of Case 1, but larger than that of Case 2 at the same age.

Two weeks later a soft spot could be felt in the posterior part of the right parietal bone. The infant was then six weeks old. At this time the second period was begun.

Tab. 9.

Calcium and phosphorus metabolism of Case 3.

(Values in g. per 24 hours.)

	Intake	Feces	Urine	Total Output.	Total Ret.	Retent per kg.	Percent. of Int. Retained	Absorpt.	Percent. of Int. Absorbed.
					CaO				
Per. I	0.136	0.130	0.005	0.135	0.001	0.0004	0.7	—	—
» II	0.179	0.160	0.005	0.165	0.013	0.006	7	—	—
					P_2O_5				
» I	0.127	0.014	0.042	0.056	0.071	—	56	0.113	89
» II	0.160	0.028	0.059	0.081	0.079	—	49	0.137	86

Period II.

March 5—March 14 (10 days).

Age at beginning of period . . . . . 1½ months
Weight » » » » . . . . . 2210 g.
» » end » » . . . . . 2440 g.
Gain in weight . . . . . 230 g.
Average gain daily . . . . . 23 g.

Food, breast-milk; in ten days 4,668 c. c.; average daily 467 c. c.

Urine in ten days 2,730 c. c.; average daily 273 c. c. Neutral reaction 3rd, 7th, 8th days; other days acid reaction.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 5, 6, 5, 4, 5, 6, 6, 6, 5, 7.

Total solids of feces: 94.52 g.; average daily, 9.45 g.

Calcium and phosphorus metabolism, see Table 9.

The calcium intake is here higher than in the first period, the retention is also higher, but is still very small. The reten-

tion of phosphorus is about the same as in the first period, although the intake has been increased.

In the subsequent time the craniotabes made rapid progress. No other rachitic symptom had appeared when the infant left the hospital at the age of $2\frac{3}{4}$ months.

Case 4.

The mother had severe nephritis during pregnancy, eclampsia at the delivery. The infant was born May 17 at the General Obstetric Clinic (Allmänna Barnbördshuset) four weeks before full term. Birth-weight: 1,670 g. Admitted to the Sachs Baby Hospital May 24. Physical examination on admission: nothing abnormal, bones of the scull flexible, no soft spots or defects.

Growth, see Fig. 4 and the following Table:

Date	Length c.	Circumference of	
		Head c.	Chest c.
May 24 . .	44	31	25
June 19 . .	47	34	28
July 7 . .	48	34	29
» 21 . .	50	36	30
Sept. 4 . .	55	38	35
Oct. 4 . .	59	40	37

This infant doubled its birth-weight in 79 days. From birth to August 22 it was nourished exclusively with breast-milk. The stools were often frequent, soft or even diarrhoeal. The temperature was easily kept at the normal level. Wassermann neg. August 9. Pirquet neg. August 9.

No symptoms of rachitis had appeared when the first period was begun.

Period I.

June 6—June 15 (10 days).

Age at beginning of period	3 weeks.
Weight » » » »	1850 g.
» » end » »	2100 g.
Gain in weight	250 g.
Average gain daily	25 g.

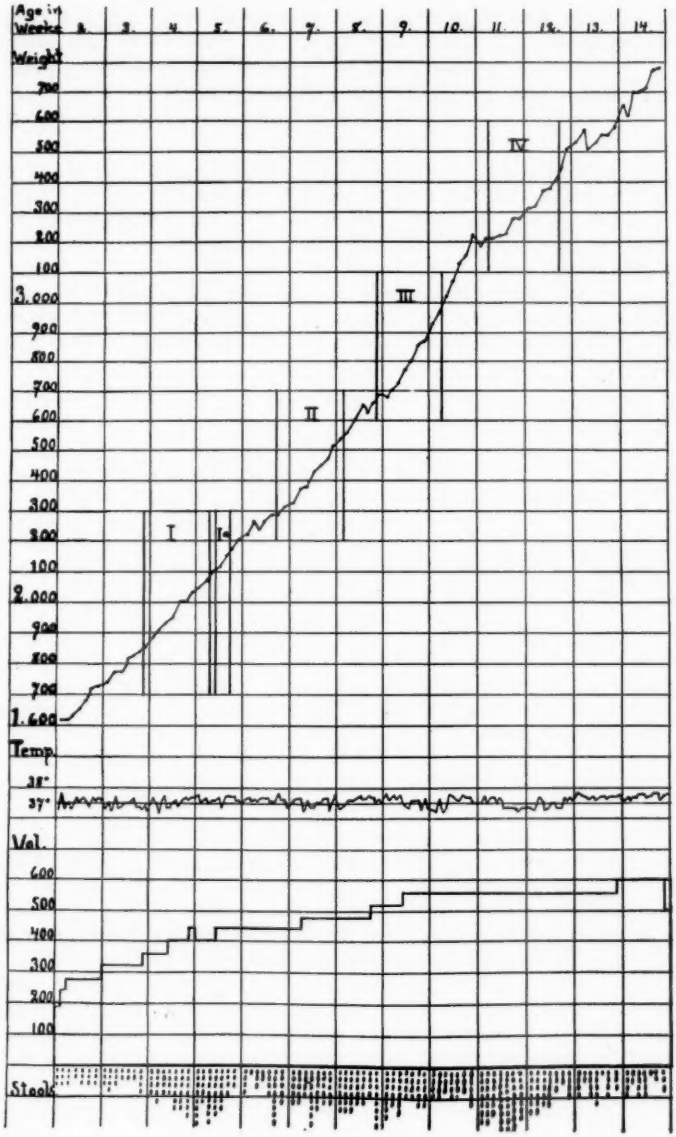

Age in Weeks
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
Weight
700
600
500
400
300
200
100
3.000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
2.000
900
800
700
1.600
I
II
III
IV
Temp.
38°
37°
Val.
600
500
400
300
200
100
Stools

Fig. 4. *Case 4.*

Food, breast-milk; in ten days 3,755 c. c.; average daily 376 c. c.

Urine in ten days 2,251 c. c.; average daily 225 c. c. Neutral reaction 6th day; other days acid reaction.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 4, 4, 5, 4, 4, 6, 6, 7, 8, 5.

Total solids of feces: 69.20 g.; average daily, 6.92 g.

Calcium and phosphorus metabolism, see Table 10.

The infant practically retained no calcium at all. The retention of phosphorus is larger than in any of the other cases at the same age.

As soon as this period was finished the infant was given breast-milk, enriched in calcium by the addition of $CaCl_2$. When the infant had received this food one day a new period was begun.

Period Ia.

June 17—June 18 (2 days).

Age at beginning of period	1 month
Weight » » » »	2110 g.
» » end » »	2170 g.
Gain in weight	60 g.
Average gain daily	30 g.

Food, breast-milk, to which daily was added 10 c. c. of a 2 per cent solution of $CaCl_2$ (i. e. about 0.100 g. CaO daily). In two days 843 c. c.; average daily 422 c. c.

Urine of neutral reaction, in two days 473 c. c.; average daily 237 c. c.

Feces normal, of acid reaction. Number of stools: 7, 6.

Total solids of feces: 18.28 g.; average daily, 9.14 g.

Calcium metabolism, see Table 10.

The calcium intake has increased by 0.115 g. daily. The calcium retention has increased from 0.006 g. to 0.057 g., that is, from being practically nil, it has risen to an amount of about the same magnitude as that of normal infants of the same age. This must have been effected by the calcium medication, as the increase in all probability much exceeds the normal variations. The beginning of the period was not marked on the feces, but as the infant had received the $CaCl_2$-solution for 24 hours previous to the beginning of the period, the error possibly caused by this omission cannot have been great enough to influence the result of the experiment.

In the time following this period the calcium administration was continued. No symptoms of rachitis had appeared when the next period was begun.

Period II.

June 26—July 7 (10 days).

Age at beginning of period	1½ months
Weight » » » »	2290 g.
» » end » »	2560 g.
Gain in weight	270 g.
Average gain daily	27 g.

Food, breast-milk; in ten days 4,620 c. c.; average daily 462 c. c. ($CaCl_2$ added as before).

Urine in nine days (the urine of the tenth day was accidently lost) 2,575 c. c.; average daily 286 c. c. Neutral reaction second day; other days acid reaction.

Feces of acid reaction; normal 4th and 5th days; other days somewhat diarrhoeal. Number of stools: 8, 5, 5, 5, 4, 8, 6, 5, 5, 6.

Tab. 10.

Calcium and phosphorus metabolism of Case 4.

(Values in g. per 24 hours.)

	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per kg.	Percent. of Int. Retained	Absorpt.	Percent. of Int. Absorbed.
					CaO				
Per. I	0.164	0.147	0.011	0.158	0.006	0.003	4	—	—
» Ia[1]	0.279	0.208	0.015	0.222	0.057	0.027	20	—	—
» II[1]	0.282	0.212	0.019	0.231	0.051	0.021	18	—	—
» III	0.235	0166	0.003	0.169	0.066	0.023	28	—	—
» IV	0.238	0.156	0.009	0.165	0.072	0.022	30	—	—
					P_2O_5				
» I	0.130	0.017	0.006	0.024	0.106	—	82	0.113	87

[1] 10 c. c. of a 2 per cent solution of $CaCl_2$ daily added to the milk.

Total solids of feces: 76.54 g.; average daily, 7.65 g.

Calcium metabolism, se Table 10.

The calcium retention is here about the same as in the preceding period. When this period was concluded, the infant was again given ordinary breast-milk, without the addition of $CaCl_2$. One week later a new period was begun.

Period III.

July 11—July 20 (10 days).

Age at beginning of period	2 months.
Weight » » » »	2690 g.
» » end » »	3020 g.
Gain in weight	330 g.
Average gain daily	33 g.

Food, breast-milk; in ten days 5,426 c. c.; average daily 543 c. c.

Urine of acid reaction, in ten days 3,388 c. c.; average daily 339 c. c.

Feces of acid reaction, soft-normal or somewhat diarrhoeal. Number of stools: 8, 7, 5, 6, 4, 4, 5, 5, 4, 4.

Total solids of feces: 68.11 g.; average daily, 6.81 g.

Calcium metabolism, see Table 10.

To secure a steady gain in weight it had been necessary successively to increase the amount of food given to the infant. When the extra calcium was left out, the calcium intake did not consequently decrease to the amount received by the infant previous to the calcium medication. When the medication was commenced, the calcium intake had risen from 0.164 g. to 0.279 g. This increase of the intake seemed to have a decided effect on the retention of calcium. In Period III, where the extra calcium was left out, the intake decreased from 0.282 g. (in the preceding period) to 0.235 g. daily; that is, the decrease was much smaller than the increase. The decrease of the intake in Period III had not the slightest effect on the retention: on the contrary, the retention was somewhat higher than before. The significance of this fact will be discussed later.

Shortly after the end of this period there could be felt a soft spot in the posterior part of the right parietal bone. The general condition of the infant was, as before, very good, and the gain in weight rapid.

The last experiment made on this infant was made with the purpose of studying the influence of the administration of iron on the iron metabolism. (The iron metabolism of the cases here reported was studied by Dr. LICHTENSTEIN; the result of this study has already been published.) A small amount of Fe_2Cl_3 was therefore added to the milk.

Period IV.

(July 28—August 6 (10 days).

Age at beginning of period	2½ months
Weight » » » »	3210 g.
» » end » »	3450 g.
Gain in weight	240 g.
Average gain daily	24 g.

Food, breast-milk, to which daily was added an amount of Fe_2Cl_3 corresponding to about 0.05 g. Fe. In ten days 5,596 c. c.; average daily 560 c. c.

Urine of neutral reaction 2nd and 10th days; other days acid reaction. In ten days 3,551 c. c.; average daily 355 c. c.

Feces soft-normal, of acid reaction. Number of stools: 6, 8, 9, 8, 7, 6, 6, 5, 5, 3.

Total solids of feces: 67.35 g.; average daily, 6.74 g.

Calcium metabolism, see Table 10.

In this period all values are nearly exactly the same as in Period III.

This experiment was the last made on this infant. About this time symptoms of anemia could be noted. The infant was somewhat pale, but otherwise of healthy appearance. The craniotabes progressed somewhat, but was never so pronounced in this infant during the time of observation as in the other cases. No other symptoms of rachitis were observed. The infant was nourished exclusively with breast-milk to the age of 3 months. It was then gradually weaned and given the butter-gruel of Czerny. The weaning was completed Sept. 5 and had taken a time of two weeks. The infant now received 600 c. c. of butter-gruel containing 240 c. c. of milk. The day after the weaning was completed, the infant had an attack of convulsions. The galvanic test showed very low values, the convulsions must therefore have been a symptom of spasmophilia. The infant was starved one day and treated with calcium and cod-liver oil. Soon afterwards the infant left the hospital.

Comment.

The clinical history of the cases now reported is, I think, rather typical for prematurely born infants. Nourished with breast-milk and protected from infections as far as possible, they seem to possess a great vitality. It is a common experience, however, that the resistance of these infants to injurious influences is very small. Case 2 is an example of this fact. When the infant was weaned from breast-milk, its general condition suffered, the infant lost its appetite, did not gain in weight and soon succumbed to an at first seemingly trivial infection.

All these infants developed symptoms of rachitis and anemia, disturbances from which hardly any prematurely born infant escapes. The rachitis, of special interest in this study, was in all four cases first noted in the second month of life. In Case 1 the disease was of medium severity. The craniotabes, first noted in the second month, progressed rapidly and in the fifth month of life the whole back of the scull was quite soft. About one month later the first signs of healing could be noted. Soon afterwards the infant left the hospital. When it was seen again it was eight months old. The craniotabes was then quite healed, but the back of the scull was flattened. There were now other symptoms of rachitis present: osteophytes on the frontal bones and a slight rosary. No visible rachitis of the extremities. — Case 2 was a more severe case. Craniotabes appeared in the second month, progressed rapidly, and when the infant was four months old the whole back of the scull was soft. In the sixth month osteophytes on the frontal bones and a rosary could be noted. These symptoms soon became very marked. When the infant died at the age of seven months there were still no signs of healing. — Case 3 left the hospital when it was $2\frac{3}{4}$ months old. The craniotabes was then still in progress. — Case 4 was seen during the first four months of life. During this time the rachitis of this infant was less

severe than in any of the other cases during the same period of life. The craniotabes, first noted when the infant was about two months old, did not extend further than the immediate neighbourhood of the seems. This infant had an attack of convulsions, which the galvanic test proved to be a symptom of spasmophilia. This is also considered a common disturbance of prematurely born infants (see YLPPÖ).

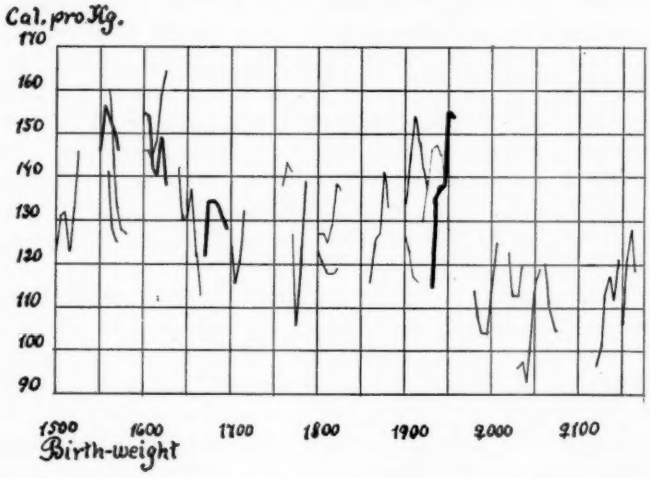


Fig. 5. The intake of milk of 24 prematurely born infants in the age of 3—8 weeks. The infants of the present report are marked by heave lines.

The amounts of milk consumed daily by the infants are in comparison with the body-weight larger than the amounts usually taken by infants born at full term. It may be of interest to make a comparison between the cases here reported and some other prematurely born infants in respect to the amounts of food required to make the infants gain normally in weight. In Fig. 5 such a comparison is made. Each diagram in this Fig. represents the milk intake of a prematurely born infant, calculated as calories per kg. of body-weight (the milk has been supposed to contain 700 calories per litre). The

infants were in the 3rd—8th weeks of life, but all diagram do not cover the whole of this period. Only uncomplicated cases with a rapid gain in weight and without any very marked symptoms of debility (such as great drowsiness, causing difficulties of feeding, or repeated attacks of cyanosis) have been included in the Fig. The amounts of milk given to the infants are, in accordance with the custom followed at this hospital, the smallest amounts on which the infants showed a satisfactory gain in weight. The diagrams have been arranged according to the birth-weight of the infants. The infants of the present study are marked by heavy lines. It will be seen that their intake of milk falls between the same limits as that of the other infants. In most cases the variations are considerable. The infants with a birth-weight of 1,500—2,000 g. seems to require somewhat more food during this period of life in comparison with their weight than those with a birth-weight above 2,000 g.

The composition of the milk used in the experiments, in respect to calcium, phosphorus and nitrogen, may be seen from Table 11. With the exception of the values for nitrogen, which are somewhat low, the values agree well with the average values, published by other writers (see the work by Schloss, and the comprehensive Table included in the work of Lindberg).

The stools of the infants were, as recorded above, often rather soft or even diarrhoeal. This sort of stools is nowadays not considered abnormal in breast-fed infants, as they are found perhaps even more often than the so called »typical breast-milk stools». In respect to the number of stools, it is not unusual that healthy infants have feces in the diaper every time it is changed. I have examined the clinical records of the prematurely born infants, treated at this hospital, and found that this increase in the number of stools is very common in these infants, more common, I think, than in infants born at full term. Possibly this may be explained by the fact that the stools of prematures are very rich in fat.

Table 11.

Calcium, phosphorus and nitrogen content of the milk.

(Grams in 1000 c. c.)

	CaO	P_2O_5	N
Case 1, Per. I	0.372	0.317	1.709
» » II	0.370	0.330	1.597
» » III	0.451	0.372	—
Case 2, » I	0.373	0.332	1.667
» » II	0.352	—	—
» » III	0.432	—	—
Case 3, » I	0.357	0.334	1.506
» » II	0.383	0.343	—
Case 4, » I	0.436	0.346	—
» » III	0.433	—	—
» » IV	0.425	—	—
Average:	*0.399*	*0.339*	*1.620*

The values for total solids of the feces are in most instances much larger than the corresponding values of breast-fed infants born at full term. This fact is demonstrated in Table 12, which also includes the values found in previous studies of prematures. The normal infants of the Table excreted about 4—6 g. of solids daily, the prematures about 3—13 g. In the cases of RUBNER-LANGSTEIN 55 resp. 80 per cent of the total solids was fat. Only 85 and 39 per cent of the fat of the milk was absorbed respectively. In the cases of the present work fat-analyses could not be made as at the time it was impossible to obtain the necessary reagents. It is very probable, however, that also in these cases the high values for total solids are caused by a low fat-absorption. As far as I can see, the only possible alternative would be that the infants had excreted large amounts of mucus, but

Table 12.

Total solids of feces.

(Values in g. per 24 hours.)

Author	Total solids	Author	Total solids
Normal infants			
Peiser, Gl.	4.04	Lindberg I+II	5.46
Tobler-Noll	4.02	Malmberg, S. E.	5.62
		» O. G.	4.50
Premature infants			
Rubner-Langstein, 1	5.79	Birk-Orgler	3.76
» » 2	13.0		
Present writer:			
Case 1; Per. I	3.43	Case 3, Per. I	6.58
» » II	11.43	» » II	9.45
» » III	9.65	Case 4, » I	6.92
Case 2, » I	5.80	» » I a[1]	9.14
» » II	12.69	» » II[1]	7.65
» » III	11.05	» » III	6.81
» » III a[1]	11.79	» » IV	6.74
» » IV[1]	8.48		

[1] Calcium medication.

such large amounts of mucus could hardly have escaped observation. The appearance of the feces, especially when they had been dried, made it also very probable that they were abnormally rich in fat.

The composition of the feces in respect to calcium and phosphorus may be seen in Table 13. For comparison the corresponding values of a number of full-term infants have been included in the Table. The feces of these latter infants and of the infant of Birk-Orgler contained 3—5 per cent of calcium (CaO). The feces of the prematures studied by the

Table 13.

Calcium and phosphorus content of the dried feces.

Author	Percent of CaO	Percent of P_2O_5	Author	Percent of CaO	Percent of P_2O_5
			Normal infants		
Peiser, Gl.	5.2	2.1	Malmberg, O. G.	3.6	1.4
Tobler-Noll	3.7	0.9	Holt et al.	3.4	—
Lindberg I+II	3.3	1.1	» » »	3.0	—
Malmberg, S. E.	3.0	1.3	» » »	4.3	—
			Premature infants		
Birk-Orgler	3.5	—			
Present writer:					
Case 1, Per. I	2.9	0.6	Case 3, Per. I	2.0	0.2
» » II	1.8	0.2	» » II	1.7	0.2
» » III	2.1	0.3	Case 4, » I	2.1	0.3
Case 2, » I	2.0	0.4	» » I a[1]	2.3	—
» » II	1.4	—	» » II[1]	2.8	—
» » III	1.8	—	» » III	2.4	—
» » III a[1]	1.9	—	» » IV	2.3	—
» » IV[1]	2.4	—			

[1] Calcium medication.

writer are more poor in calcium: they contained only 1—3 per cent of that substance, the average being 2 per cent. Roughly calculated, the feces of these prematures contained percentually only half as much calcium as the feces of the full-term infants. The amount of phosphorus in the feces of the normal infants was 1—2 per cent. The feces of the prematures contained only 0.2—0.6 per cent of P_2O_5. The average ratio of the percentage of phosphorus to the percentage of calcium is in the normal infants 1 : 2.6, and in the prematures 1 : 7.

The calcium intake of normal infants may be estimated by the values of Table 3, page 5. The infants of this Table have a calcium intake of 0.239—0.364 g. CaO daily. Unfortunately this Table does not include any infants in the age of 2—6 weeks. As a rough average we might perhaps accept an intake of 0.200—0.400 g. daily in the age of ½—4 months. It must be remembered, however, that in the individual case there may probably be great variations.

If the values just mentioned are compared with the calcium intake of the prematures studied by the writer (see Table 14), it may be seen that the prematures, as might be

Table 14.

Calcium metabolism.

(Values in g. per 24 hours.)

	Age	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per kg.	Percent of Int. Retained
Case 1, Per. I	3 w.	0.144	0.100	0.011	0.110	0.034	0.017	24
» » II	2 m.	0.245	0.201	0.005	0.206	0.038	0.013	16
» » III	4 m.	0.310	0.204	0.007	0.212	0.098	0.023	35
Case 2, Per. I	1 m.	0.134	0.113	0.006	0.119	0.015	0.009	11
» » II	3 m.	0.188	0.172	0.008	0.180	0.008	0.003	4
» » III	4 m.	0.270	0.200	0.008	0.208	0.062	0.016	23
» » III a[1]	4 m.	0.298	0.224	0.011	0.235	0.063	0.017	21
» » IV[1]	5 m.	0.309	0.202	0.016	0.218	0.091	0.021	29
Case 3, Per. I	1 m.	0.136	0.130	0.005	0.135	0.001	0.0004	0.7
» » II	1.5 m.	0.179	0.160	0.005	0.165	0.013	0.006	7
Case 4, Per. I	3 w.	0.164	0.147	0.011	0.158	0.006	0.003	4
» » I a[1]	1 m.	0.279	0.208	0.015	0.222	0.057	0.027	20
» » II[1]	1.5 m.	0.282	0.212	0.019	0.231	0.051	0.021	18
» » III	2 m.	0.235	0.166	0.003	0.169	0.066	0.023	28
» » IV	2.5 m.	0.238	0.156	0.009	0.165	0.072	0.022	30

[1] Calcium medication.

expected, on the whole received less calcium than the full-term infants. The difference is, however, much more pronounced in the first two months of life. The intake of the prematures during this period of life is in some instances not much more than half of the lowest intake of normal infants (as assumed above). At the age of 2—4 months the intake of the prematures is, with one exception, between the normal limits. It will be demonstrated later on that probably the total intake, irrespective of body-weight, is a factor of great importance. To judge from the cases here reported, premature infants would not, as a rule, until at the age of about two months receive with the milk an amount of calcium comparable with the calcium intake of infants born at full term. (The intake of new-born infants is, of course, excepted.) This conclusion is confirmed by a comparison between the amounts of milk consumed by prematures and by full-term infants. During the first two months of life small prematures usually require less than 400—500 c. c. daily, that is, less than the amounts usually consumed by full-term infants as soon as they have passed the first weeks of life.

The normal infants of Table 3 excreted with the feces 0.149—0.211 g. CaO daily. In three instances the *intake* of the prematures was lower than the lowest *excretion* of the normal infants. As soon, however, as the intake of calcium exceeded this amount (0.149 g.), the excretion of the prematures lies between the same limits as that of the normal infants. With the exception of the three cases with a very low calcium intake (less than 0.149 g. daily) the prematures excreted 0.149—0.204 g. CaO daily, that is, the maximum and minimum are nearly exactly the same as in the normal cases, although on an average the prematures received a smaller quantity of calcium with the milk.

It was said above that probably the large amounts of solids excreted by the prematures with the stools largely consisted of fat. We may therefore conclude that variations in the excretion of solids probably are caused by variations in the excretion of fat. It is therefore of considerable interest

to investigate whether there is any relation between the excretion of solids and the excretion of calcium. In Fig. 6 the values for excretion of solids and the values for calcium excretion are ranged according to the calcium intake. It will be seen that on the whole the calcium excretion increases with the intake. The fluctuations of the curve representing

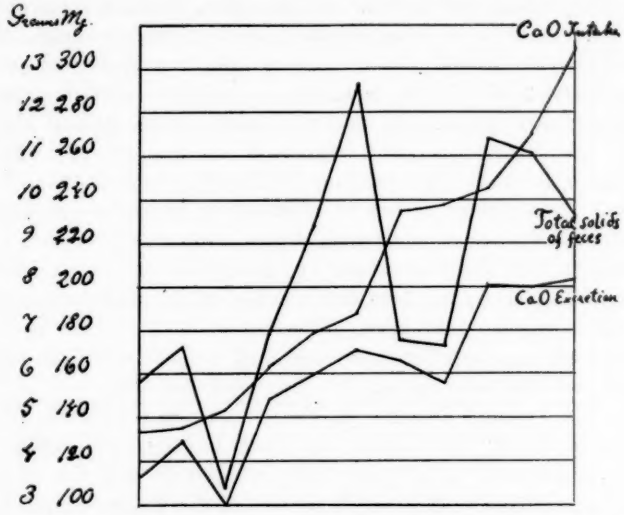


Fig. 6. Showing the parallelism between the excretion of calcium and the weight of the dried feces.

the calcium excretion, however, are in good general agreement with the fluctuations in the excretion of solids. This is most obvious to the left in the Fig., where the intake in three cases is about the same. If the above assumption is correct that the variations of the excretion of solids is parallel to the excretion of fat, then it would seem that in these prematures there was a parallelism between the excretion of calcium and the excretion of fat. The cause of this parallelism will be discussed later.

The normal infants excreted 0.013—0.037 g. CaO daily

with the urine. In the premature infants the values are lower: 0.003—0.011 g. daily. While in the normal cases the urinary excretion of calcium averaged about $\frac{1}{10}$ of the total output, it was in the prematures only $\frac{1}{20}$ or less in most cases.

It was said above that the calcium intake of the prematures less than 2 months old was lower than the calcium intake of the normal infants (new-born infants excepted), but that when they had passed that age the intake was between the same limits as that of the normal cases. On the whole, this applies also to the retentions. The normal infants retained 0.048—0.181 g. CaO daily. One of the prematures retained at the age of 3 weeks 0.034 g., that is, an amount very near the smallest retention of the normal cases. The other prematures retained only 0.001—0.015 g. daily when they were less than two months old. In the age of 2—4 months there was one retention of only 0.008 g. CaO daily, the other cases retained at that age 0.038—0.098 g., that is, retentions of about the same magnitude as those of the normal infants in the age of 2—3 months. The values for retention per kg. also show this difference between the prematures below and above the age of two months.

The influence of calcium medication. Although the amount of calcium added to the milk in the Periods IIIa and IV of Case 2, were too small to allow the drawing of any definite conclusions, it seems probable that the extra calcium was not very well utilized, as the excretion was unusually high both with the feces and with the urine. The same may be seen in Case 4, but here we may draw conclusions also as to the influence of the medication on the retention of calcium. The suddenly increased retention in Period Ia in comparison with the retention of the preceding Period must with great probability be attributed to the artificially increased intake. It is true that this conclusion seems to be contradicted by the fact that the retention was not influenced when the calcium administration was stopped. I think, however, that this fact may be explained by the difference in the calcium intake

in the periods preceding and succeeding the calcium administration. The subject will be more extensively discussed later on.

Phosphorus metabolism. In seven of the eleven normal periods the amounts of phosphorus of the food and the excretions were determined. The result may be seen in Table 15. For comparison with infants born at full term,

Table 15.

Phosphorus metabolism.

(Values in g. per 24 hours.)

	Age	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Percent. of Int. Retained	Absorpt.	Percent. of Int. Absorbed
Case 1, Per. I	3 w.	0.123	0.020	0.011	0.032	0.091	74	0.102	83
» » II	2 m.	0.218	0.028	0.071	0.098	0.120	55	0.190	87
» » III	4 m.	0.255	0.030	0.082	0.112	0.144	56	0.225	88
Case 2, Per. I	1 m.	0.119	0.021	0.045	0.066	0.053	45	0.098	82
Case 3, Per. I	1 m.	0.127	0.014	0.042	0.056	0.071	56	0.113	89
» » II	1.5 m.	0.160	0.023	0.059	0.081	0.079	49	0.137	86
Case 4, Per. I	3 w.	0.130	0.017	0.006	0.024	0.106	82	0.113	87

see Table 5 page 11. — The intake of phosphorus was during the first two months of life lower than the intake of the normal infants. In the experiments made when the infants were above the age of two months the intake was of the same magnitude as that of the full-term infants (0.210—0.359 g. P_2O_5 daily; the new-born infant on ordinary breast-milk is excluded). As has been said above, the feces were percentually very poor in phosphorus. The low phosphorus content of the feces is not compensated by the large amounts of feces excreted. The excretion of phosphorus with the feces was consequently lower than that of normal infants. The excretion with the urine was in two instances very low, while

in the remaining cases it was of about the same magnitude as that of normal infants. — The retention of phosphorus was somewhat low in the first months of life. (Prematures, 0.053—0.144; full-term infants, 0.113—0.234 g. P_2O_5 daily.)

Nitrogen metabolism. In Table 16 the prematures studied by the present writer, are in respect to nitrogen

Table 16.

Nitrogen metabolism.

(Values in g. per 24 hours.)

Author	Age	Weight	Intake	Feces	Urine	Total Output	Total Ret.	Retent. per kg.	Percent. of Int. Retained
Normal infants									
Peiser, Gl.	2 m.	3720	0.993	0.177	0.377	0.554	0.439	0.118	44
Tobler-Noll	2.5 m.	4085	1.146	0.132	0.464	0.596	0.550	0.135	49
Lindberg, I+II	2.5 m.	4330	1.255	0.261	0.509	0.770	0.485	0.112	39
Michel-Perret	3 m.	4725	1.675	0.176	0.714	0.890	0.785	0.166	47
Premature infants									
Rubner-Langstein 1	1 m.	2585	1.086	0.157	0.357	0.515	0.521	0.202	50
» » 2	1 m.	2165	0.773	0.180	0.219	0.399	0.374	0.173	53
Present writer:									
Case 1, Per. I	3 w.	2035	0.664	0.107	0.185	0.292	0.372	0.183	56
» » II	2 m.	2990	1.057	0.218	0.279	0.497	0.560	0.187	53
Case 2, » I	1 m.	1690	0.599	0.115	0.162	0.277	0.322	0.191	54

metabolism compared with the prematures of RUBNER-LANGSTEIN and further with a number of full-term infants. Of the numerous studies of normal infants those have been selected where the experiment had a duration of three days or more, and where the infants gained more than 10 g. in weight daily. — The values for retentions per kg. have been

included in the Table as these values show very good agreement in the experiments made on prematurely born infants.

The values found by the present writer, are in close agreement with those of RUBNER-LANGSTEIN. If the nitrogen excretion of the prematures is compared with that of the normal infants, it will be seen that the excretion is not distributed between the feces and the urine in the same proportions. In the normal cases an average of about 25 percent of the output is found in the stools, in the prematures an average of about 40 per cent. This different mode of excretion is probably caused by the large amounts of feces excreted by the prematures. — The nitrogen of the milk is a little better utilized by the prematures than by the normal infants. The better utilization does not, however, always compensate the usually lower intake of nitrogen; consequently the retentions of the prematures are in some cases lower than those of the normal infants.

(To be continued in the next issue.)

Summary.

Four prematurely born infants (birth-weight: 1,550 g., 1,600 g., 1,670 g., 1,930 g.) were studied in respect to the metabolism of calcium (11 periods), phosphorus (7 periods) and nitrogen (3 periods). The age of the infants was from 3 weeks to 4 months.

Calcium metabolism: The calcium intake was found to be 0.134—0.310 g. CaO daily. The calcium intake of normal infants in a corresponding age is probably about 0.200—0.400 g. CaO daily. In 6 instances the intake of the prematures was below the assumed normal minimum. Age of the infants in these cases: 3 weeks, 3 weeks, 1 month, 1 month, 1½ month, 3 months. In the remaining 5 instances the intake of the prematures was between the normal limits. Age of the infants in these cases: 2 months, 2 months, 2½ months, 4 months, 4 months.

The excretion of calcium with the feces was found to be the same (8 instances) or nearly the same (3 instances) as

that found by previous investigators in normal infants (newborn infants excepted).

The urinary calcium, in full-term infants usually about $\frac{1}{10}$ of the total output, was in the prematures in most cases only $\frac{1}{20}$ or less of the total excretion.

The retentions were during the first two months usually very small: 0.001, 0.004, 0.013, 0.015, 0.034 g. CaO daily. In the age of 2—4 months the retentions were in several cases within the same limits as the retentions of normal infants (about 0.050—0.180 g. CaO daily, se Table 3): 0.008, 0.038, 0.062, 0.066, 0.072, 0.098 g. CaO daily.

In two cases the calcium content of the milk was artificially increased by the addition of $CaCl_2$. In one of these cases the addition was (owing to an oversight) quite insignificant in comparison with the total intake of calcium, and had no effect on the calcium retention. In the other case the calcium medication had a decided effect; the retention increased from a very low to a normal value.

Phosphorus metabolism. In respect to intake of phosphorus, similar conditions were found as in respect to intake of calcium: Intake below the normal in the first 2 months (5 cases), afterwards normal intake (2 cases).

An average of 86 per cent of the intake was absorbed (normal infants on the average 80 per cent, see Table 5).

The retentions of phosphorus were 0.053—0.144 g. P_2O_5 daily (normal infants 0.113—0.234 g. daily).

Nitrogen metabolism: The nitrogen of the milk seems to be very well utilized by premature infants. In the cases studied by the present writer the total retentions were 0.322—0.560 g. N daily.

Discussion.

The cases studied by the present writer, all developed symptoms of rachitis, those with low calcium retentions as well as the case where the retentions were of about normal amount. This fact indicates that even normal retentions are

insufficient to prevent the development of the disease in infants born before full term. The assumption of a congenital calcium depot necessary for normal development, would perhaps explain this fact. Owing to the absence of this depot even normal retentions would be insufficient. I have endeavoured to get a conception of the calcium content of the body after birth, as a knowledge in this respect might give some proof of the presence of such a depot of calcium; the consumption of a depot would probably cause the relative calcium content of the body to decrease.

In respect to the calcium content of the whole body of infants very little is known. For obvious reasons the opportunity is seldom given to analyse the whole body of a normal infant with the exception of such infants as have died immediately after birth. The investigations made on new-born infants, have been abstracted in the introduction to the present report. With the exception of those no work has been published concerning the calcium content of the whole body of a normal infant. The bones have been analysed by several investigators (Friedleben, Schabad, Brubacher) and been found to contain less calcium than the bones of adults. Friedleben has expressed the opinion that the amount of salts contained in the bones, decreases during the first year of life. As pointed out by Orgler, however, the values of Friedleben are too few in number and too variable to allow the drawing of any definite conclusion. The same applies to the values published by Schabad. — Tobler has analysed the muscles of a new-born infant and also of another infant who at the age of two months died suddenly with the symptoms of intestinal intoxication without any previous loss in weight. Brubacher has analysed the muscles of a new-born premature. The muscles of these infants contained more calcium than has been found in the muscles of adults. This decrease of the calcium content of the muscles, however, is of little interest in this connection, as the calcium content of the muscles is very small.

It may be seen from this short summary that the investigations that have so far been made hardly allow any conclusions to be drawn as to the relative calcium content of the body after birth; whether it is constant, whether the increase which will take place sooner or later (see above), begins already during infancy, or whether the body proportionately gets poorer in calcium during this period of life. There are, however, some circumstances which are in favour of this last assumption. As such I would mention the facts brought to light by the calculations made by ARON and by SCHABAD, in order to determine the normal calcium retentions during infancy. These writers based their calculation on the assumption that the calcium content of the body and the bones would remain constant during this period of life. The retentions thus computed were: SCHABAD: 0.250—0.360; ARON: 0.290—0.360 g. CaO daily during the first four months. It will be seen that these retentions are much larger than those actually found (Table 3). The conclusion may be drawn, therefore, that the assumption on which the calculations were based is not correct *i. e.* that the calcium content of the body is *not* constant after birth. This may also be demonstrated by the following calculation: The lowest calcium content found in the body of a new-born infant, is 7 g. CaO pro kg. The highest calcium retention, found in an infant less than three months old, is 0.093 g. CaO daily. According to CAMERER a healthy breast-fed infant usually adds one kg. to the birth-weight in about six weeks. If an infant needed as much as eight weeks for this gain in weight, and during the whole of this time retained as much as 0.093 g. CaO daily, it would at the conclusion of these eight weeks have retained only 5.2 g. CaO, while at least 7 g. would have been needed to maintain a constant calcium content of the body. In this supposed case the body would consequently have grown more poor in calcium. As far as we know, the values used in this calculation are more or less extreme. In the average case the retention is probably smaller, the dis-

proportion between the retention and the calcium content of the body at birth greater.

This decrease in the relative calcium content of the body must, of course, sooner or later reach a minimum. In the normal cases of Table 3 the values for retention per kg. are in very good general agreement; this fact has induced me to

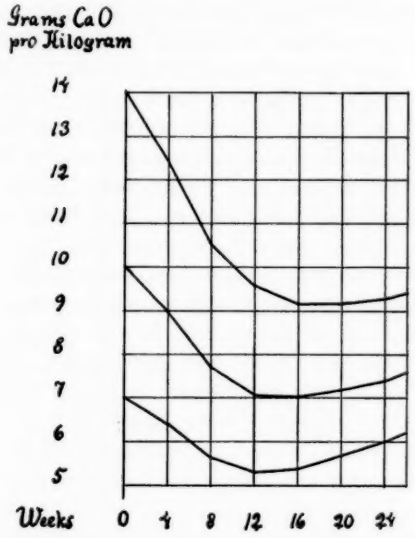


Fig. 7. The calculated decrease in the relative calcium content of the body in three hypothetical cases: One with high, one with medium and one with low calcium content of the body at birth.

approximately calculate the time when this minimum is reached. The result of this calculation is demonstrated by Fig. 7. The three curves represent the amount of calcium per kg. of body-weight in three hypothetical cases: one with low, one with medium, and one with high calcium content of the body at birth. The calcium retention has been supposed to be 0.015 g. per diem and kg. during the first three months of life, later 0.025 g. Gain in weight according to

CAMERER. In these cases the minimum is reached in the 4th or 5th month, later the curves begin to rise slowly upwards. The result of this calculation is, of course, only approximately correct, as the calculation is based on factors subject to variations which only partly have been considered in the calculation.

This decrease in the relative calcium content of the body must mean either that the tissues which are poor in calcium grow proportionately more than the bones, or that the bones grow more poor in calcium. We have no means of measuring the growth of the tissues separately, but the proportions of the body at different times may give some information as to the growth of the bones in comparison with the growth of the subcutaneous tissues. If, for instance, an infant at one time has a slender body, but some months later the body looks plump, then the soft tissues have probably in the meantime grown proportionately more than the bones. (Of course there is a slight possibility that the bones have grown proportionately more in thickness than in length.) A simple way to express the proportions of the body in figures is to divide the length by the weight or vice-versa. Of course, one of these values must first be transformed to the dimension of the other. PIRQUET divides the cube of the length (in centimeter) by the weight (in grams). This index of PIRQUET tells us how many bodies of a certain proportion would go into a cube, the side of which was the length of the body in question, assumed that the specific gravity of the body would be 1. The fact that the specific gravity of the different parts of the body is not the same, and that some parts may grow more than others (for instance the legs during puberty), is the cause why the changes in the proportions of the body are not always truly reflected by changes of the index (PFAUNDLER). This source of error is probably only of very small account if we want to compare the proportions of infants during the first six months of life. Of greater importance is the fact that it is rather difficult to get an exact measure of the length of an infant. An error of one centi-

meter means a difference of the index of about two units. No conclusions may be drawn, therefore, unless there is a considerable difference between the different values, or unless there is a steady decrease or increase from month to month.

The following Table contains the index of PIRQUET for the first six months of life (reprinted from PFAUNDLER):

Birth	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
40	39	40	41	41	41	41

The index of PIRQUET is here calculated from the average weight and the average length of a great number of infants. In the individual case, of course, there are variations. In order to get a conception of these variations I have calculated the index of 42 healthy infants during the first six months of life (infants of the wet-nurses at the Sachs Baby Hospital). Both the weight and the length of these infants were within the normal limits. In all these cases the index was either rather constant or increased after birth. It may therefore be concluded that so far as the index of PIRQUET may be considered as an exponent of the proportions of the body, these were either unaltered or grew more slender during the first six months of life.

If the proportions of the body do not change, or if the body grows more slender, then it is rather improbable that the decrease of the relative calcium content of the body is caused by the soft tissues growing more rapidly than the bones. It has previously been mentioned that the soft tissues contain only very small amounts of calcium; any decrease worth mentioning can only be caused by the bones growing poorer in calcium, a fact previously pointed out by LINDBERG. It may therefore be concluded that there is a decrease of the calcium content of the bones after birth, and this conclusion is, if correct, a strong argument in favour of the theory, previously mentioned, that the bones at birth contain a surplus of calcium, a calcium depot. Approximately this depot would then be consumed in the 4th or 5th month of life, as

demonstrated by the calculation made above. It is noteworthy in this connection that in infants born at full term rachitis is rarely observed earlier than the 4th month. Possibly the presence of a congenital store may prevent the development of symptoms; but that these appear when the congenital store is consumed.

The bones of prematures probably contain at birth, as a rule, proportionately less calcium than the bones of infants born at full term. If the bones of the former after birth lose calcium in the same proportion as the bones of the latter, then the decalcification of the bones must, of course, proceed further in the bones of the prematures. If that should be the case, then sooner or later a point would probably be reached when the osseous tissues would be so poor in calcium that their normal development would be impaired.

It was demonstrated above that normal retentions cannot maintain a calcium content of 7 g. CaO per kg. of body-weight; 8—11 g. are the values found in prematurely born infants (see Table 2, page 3). The calcium content of the whole body, therefore, must certainly decrease after birth. As the prematures grow more rapidly than the normal infants, the decrease will also be more rapid. And if these infants, as in some of the cases studied by the writer, retain calcium in considerably less than normal amounts, then the decalcification of the body will soon be very pronounced. It may, for instance, approximately be calculated that Case 2 at the age of 3—4 months contained only half as much calcium per kg. of body-weight as at birth. (Assumed that the calcium content at birth was 9 g. per kg. and the retention 0.009 g. CaO per day and kg.; actually found retention: 0.009 g. at the age of 1 month, 0.003 g. at the age of 3 months.) Prematurely born infants have, as a rule, a proportionate growth, *i. e.* they gain proportionately as much in length as in weight (Ylppö). (I have not had the opportunity to study the index of Pirquet of any greater number of premature infants during the first months of life. In two of the cases included in the present study the index was

constant, in the other two there was a decrease of the index, but not enough by far to be the cause of any considerable decrease of the relative calcium content of the body; a decrease of the index is probably not the rule, according to the work of YLPPÖ just mentioned.) I think, therefore, that a decrease of the calcium content of the bones is to be found also in prematurely born infants, and that in many cases the decrease is much greater in prematures than in infants born at full term.

It was mentioned above that in normal infants the decrease may signify the consumption of a surplus of calcium contained in the bones at birth. If this surplus were lacking in prematures, the decrease must probably mean that the calcium lost is such as forms a normal constituent of the bones. During the first months of life the calcium content of the bones will therefore rapidly sink below the normal level; and especially in those cases where the retention of calcium is abnormally low, the decalcification of the bones will proceed very far. This calcium poverty of the bones will, of course, when once present, be very difficult to repair. The infants continue to grow rapidly the demand for calcium is consequently great, probably at least as great as in normal infants. In none of the cases studied by the present writer, however, was the calcium retention of more than normal magnitude. Only very slowly, therefore, will the bones increase their calcium content. This reasoning is confirmed by a roentgenological study of the bones of prematures made by YLPPÖ. This investigator, however, is of the opinion that the bones are in a pathological condition, making them incapable of retaining calcium. This opinion is based on the fact that the calcium content of the bones does not increase coincidently with the increase in the retention of calcium, which increase usually takes place at the age of 2—4 months (according to the experiments of the present writer). I do not see the necessity of this assumption. An increase of the retentions to normal amounts will probably soon prevent a further decrease of the calcium content of the bones; but

as the retentions, as has just been mentioned, were never of more than normal magnitude and the bones of the prematures grow very rapidly, it is difficult to see how this increase in the retentions at once would be able to cause a notable increase of the calcium content of the bones. As a further proof of the pathological condition of the bones, preventing them from retaining calcium, YLPPÖ mentions the work of TYRNI, who has found that at the age of 2—4 months there is an increase in the calcium content of the blood-serum of prematures, which increase is not found in normal infants. The interpretation given by YLPPÖ to this phenomenon is, that the bones are unable to hold the calcium, which consequently causes the calcium content of the blood to increase. In the opinion of the present writer, this interpretation is impossible to accept. The increase of the calcium content of the serum is, according to TYRNI, from about 18 mg. to about 22 mg. CaO in 100 c. c. of serum. Let us assume that at the age of two months the retention of calcium would increase from very small values to about 40 mg. daily. This amount is *retained* in the body. According to YLLPÖ, the greatest part is not retained in the bones; the whole amount cannot, however, possibly be retained in the blood, as the blood of a small premature certainly contains less than 100 mg. of CaO. A retention of 40 mg. daily would double the calcium content of the blood in a few days. But even if we assume that the calcium retained is stored in all the soft tissues of the body, we also arrive at an impossible conclusion. If the soft tissues of a premature had a weight of, for instance, 2000 g., the amount of calcium, contained in these tissues would be about 0.5 g. (0.02—0.03 g. CaO to 100 g.; BRUBACHER, TOBLER). In a couple of weeks the calcium content of the soft tissues would have been doubled if the calcium was stored in these tissues. The calcium must consequently for the most part be retained in the bones. In the opinion of the present writer, the normal variations of the calcium content of the blood are, as yet, too incompletely known

to allow the drawing of any conclusions from the work of TYRNI.

In the present discussion I have endeavoured to demonstrate that the peculiarity of prematurely born infants in respect to calcium content of the body at birth, calcium retention and general growth after birth are sufficient to cause a calcium poverty of the bones of these infants. It is not necessary, I think, to assume this calcium poverty to be the result of any special agency, any incapability of the osseous tissues to retain calcium, etc. Such factors cannot, of course, be excluded, but for the explanation of the calcium poverty of the bones such assumptions are, as has just been mentioned, unnecessary, in the present writer's opinion. It remains to explain the connection between the calcium poverty of the bones and the clinical and pathologic-anatomical symptoms of rachitis, found in prematures. A discussion of this connection, however, lies beyond the scope of this report.

It seems then that in all infants the change from foetal to post-natal life is followed by a decrease of the relative calcium content of the body: Whether the body can afford it or not, a part of the amount of calcium contained in one kg. of body-weight, is, one might say, consumed. It seems that during the first months of life the total calcium requirements of the body cannot be filled solely from the milk. If we want to get a deeper insight into the present problem, it is consequently necessary to study, not only the calcium retentions, but the total requirements of the body in respect to calcium during the first months of life. Calcium is needed by the body for two different purposes: (1) For the building of new tissues; and (2) to play a part in the processes of the internal metabolism. In a metabolism experiment we receive information as to (1) the amount of calcium retained; in infants this corresponds roughly to the amount of the intake, used for the building of new tissues, and (2) the amounts of calcium passing through the body. In breast-fed infants, where we have cause to believe that the intake is well adapted to the requirements, the amounts of calcium

passing through the body, must for the most part have filled some function of the internal metabolism. As to the nature of this function we know that calcium plays an important rôle in the neutralization and removal of acids. («... vor allem anderen,» says TOBLER, «wird der Kalk, soweit danach Bedarf ist, zur Regelung der neutralen Reaction im Organismus und zur Entfernung eines etwa vorhandenen Säureüberschusses herangeholt.»)

It will be seen from Table 3, page 5, that the calcium received by the normal infants in the age of 2—3 months for the most part again left the body with the excretions. Only 17—30 per cent of the intake was retained by these infants. It must therefore be concluded that during this period of life the greatest part of the intake is employed, not in the building of new tissues, but in some function of the internal metabolism, probably the neutralization of acids. Later, at the age of 3—4 months, the intake seems to be about equally divided between these two functions. (The basis for this conclusion is, of course, that the intake was adapted to the requirements. The infants now referred to did not suck at the breast, but received the milk in bottles. As they all gained normally in weight, the amounts of milk received were probably not too small, but they may have been too large. This source of error is probably not of great account, as in all cases the amounts of milk given to the infants were within the normal limits.) Although it seems that during the first months of life only a small part of the *intake* (or a corresponding amount of calcium) is employed in the building of new tissues, it must not, of course, be concluded that at this period of life only small amounts of calcium are so employed. On the contrary, the amounts of calcium needed for the growth of the bones must at this time be large, as the body gains rapidly in length, but the calcium is, as has been mentioned before, probably partly supplied from a congenital depot.

The total calcium excretion of the infants of Table 3 shows rather great uniformity in the different cases. The

greatest variation from the average is 17 per cent. There is no parallelism between the calcium intake and the calcium excretion. The average intake is 0.311 g. CaO daily. In those cases where the intake was lower than the average the average excretion was 0.201 g. CaO daily; and exactly the same average excretion is found in those cases where the intake was above 0.311 g. daily. Between the weight of the infants and their calcium excretion there seems to be no relation. Possibly there is a relation between the age of the infants and their calcium excretion, as the infants less than three months old on the whole excreted somewhat more calcium than the infants above that age. To judge from available evidence (10 cases) it would consequently seem that breast-fed infants in the age of 2—4 months excrete about 0.200 g. CaO daily, independent of intake. An amount of this magnitude would consequently be needed in the internal metabolism. It seems that the younger infants did not need less than those who were somewhat older, perhaps, on the contrary, somewhat more. If the function of calcium is the neutralization of acids then it must be concluded that the amount af acids formed in the body is proportionately larger in younger infants. The means of neutralizing these acids would therefore probably be more easily exhausted, consequently the tendency to acidosis greater.

If prematurely born infants also need about 0.200 g. CaO daily in the internal metabolism, then they would during the first months of life be placed in a precarious position, as they during this period usually receive less than that amount with the milk. In six instances the prematures studied by the present writer, had a calcium intake below 0.200 g. daily. The intake and excretion in these cases is shown by the following Table:

	Intake	Excretion
Case 2, Per. I	0.134	0.119
» 3, » I	0.136	0.135
» 1, » I	0.144	0.110
» 4, » I	0.164	0.158
» 3, » II	0.179	0.165
» 2, » II	0.188	0.180

Only one of these cases had any retention worth mentioning (Case 1, Per. I); in the other instances nearly all the intake was again excreted. This fact might be explained by an abnormal condition of the bones, making them incapable of retaining calcium; by the calcium being present in the blood in a form unsuited for retention; or by some abnormity of or within the digestive tract preventing the absorption of calcium. All these assumptions are, however, made rather improbable by the good retentions in those cases where the calcium intake exceeded 0.200 g. CaO daily.

	Intake	Excretion
Case 4, Per. III	0.235	0.169
» 4, » IV	0.238	0.166
» 1, » II	0.245	0.206
» 2, » III	0.270	0.208
» 1, » III	0.310	0.212

Here the calcium intake is utilized as fully as in the normal cases, and the excretion is of about the same magnitude as in normal infants. I therefore think the conclusion justified that the reason why the retention was low when the intake was less than 0.200 g. is, that about this amount was needed by the internal metabolism, and that this function was more vital than the demands of the growing bones. Case I, Per. I demonstrates, however, that in some cases the requirements of the internal metabolism may, att least for a short time, be considerably less than the amount just mentioned. (The same may be seen in the case of BIRK-ORGLER.)

Fig. 8 illustrates the intake and excretion of calcium of a number of breast-fed infants: All infants of Table 3 with the exception of the new-born infants; the prematures studied by the present writer; the prematures studied by BIRK-ORGLER and by SCHLOSSMANN. It will be seen from this Fig. that with one exception there was a calcium retention worth mentioning only in those cases where the intake exceeded 0.200 g. CaO daily. The rather great uniformity of the excretion

in the different cases is also demonstrated by the Fig. These 23 cases justify, I think, the conclusion that in breast-fed infants in the age of ½–4 months about 0.200 g. CaO daily is usually needed for the internal metabolism, and that this function of calcium is more important than the rôle played by this mineral in the building of bones. The conclusion

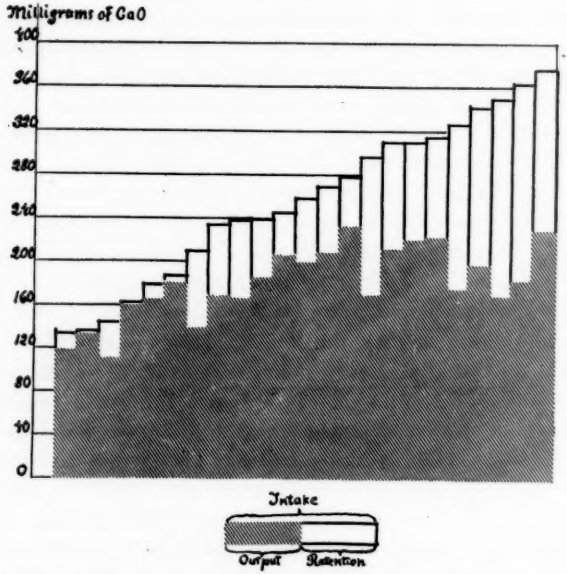


Fig. 8. The intake and output of calcium of 23 breast-fed infants; when the intake is below 0.200 g. CaO daily the retentions are small. The excretion is, on the whole, fairly constant.

might also be expressed thus: The calcium-minimum of infants in the age just mentioned is, when they are nourished with breast-milk, 0.200 g. CaO daily on an average. Only the amount by which the intake exceeds this minimum is available for retention. Of course, it must not be expected that the calcium-minimum is exactly the same in all infants on breast-milk. The factor known as constitution is cer-

tainly the cause of variations in this as in other respects. If we further consider the variations in the calcium content of the body at birth and the variations in the calcium content of the milk, then we may conclude that the amounts of calcium available for the demands of the growing bones may be different in different cases.

The first week of life has in many respects its special physiology. This seems to be the case also in respect to calcium metabolism. In the cases studied by BIRK the retention was of normal amount, while the excretion was very low. It seems therefore that a breast-fed infant may, during a short period of low calcium intake, reduce the calcium demands of the internal metabolism in favour of the demands of growth; perhaps calcium may be substituted by some other substance, or perhaps the consequences of the lack of calcium in the internal metabolism are not so severe that they cannot be borne for a short time. The same reasoning may be applied to the cases studied by BLAUBERG and by KLOTZ. It seems very probable, however, that, if the calcium-starvation had been prolonged in these cases, the retentions would have decreased, as experimental work on adults and on animals has shown that calcium-starvation is followed by calcium losses (for literature, see ALBU-NEUBERG, page 118).

If the function of calcium in the internal metabolism is the neutralization of acids, and if the conclusion made above is correct, that during the first 4 months of live about 0.200 g. CaO daily is needed for this function, independent of the body-weight of the infant, then the acids formed in the body of a premature would during the first months often be less completely neutralized than the acids formed in the body of a normal infant. Consequently a larger amount of free acids would be excreted by prematures. YLPPÖ has determined the hydrogen-ion concentration of the urine of a number of breast-fed infants, normal as well as prematurely born. In the former he found a high acidity during the first week of life (compare the low calcium excretion), but already in the second week the acidity decreased to the normal level. In prema-

tures, however, the acidity did not fall to the normal until the infants were 2—4 months old. It may be seen in Table 14 that at this age, 2—4 months, the calcium intake of the prematures studied by the present writer usually reached the amount of 0.200 g. CaO daily. If further investigations should confirm the results obtained by YLPPÖ, this would, I think, be a strong argument in favour of the conclusions drawn from the preceding discussion of the calcium requirements of the internal metabolism.[1]

In the previous discussion it has been supposed that the calcium excretion of breast-fed infants approximately corresponds to the amount of calcium which is needed in the internal metabolism. Against this supposition the objection might be raised that the function of calcium might lie mainly within the digestive tract, not in the internal metabolism. As there is generally supposed to exist a relation between the metabolism of calcium and the metabolism of fat, this function of calcium might be assumed to be the neutralization of fatty acids. In a breast-fed infant the amounts of soaps excreted, are, however, capable of holding only a small part of the amount of calcium usually excreted with the feces. In the eight cases studied by HOLT, COURTNEY and FALES, the average daily excretion of soaps was 0.677 g., capable of holding about 0.068 g. CaO. The excretion of soaps may, however, be much lower, as proved by the work of LINDBERG, where the daily excretion was only 0.037 g., corresponding to about 0.004 g. CaO. (The soaps are supposed to be such of high fatty acids.) When it is considered that the soaps excreted, probably are not only soaps of calcium, it may be concluded that in normal conditions only a comparatively small part of the calcium excretion is held as soaps. The same has been found to be the case in bottle-fed infants (HOLT, COURTNEY, FALES). This investigators have also shown

[1] YLPPÖ has also found a high acidity in the blood of new-born infants and of prematures. His work has been severely criticised (HASSELBALCH, SEHAM), but a recently published work by KRASEMANN seems to confirm the results obtained by YLPPÖ.

that there is no parallelism between the excretion of calcium and the excretion of soaps. The neutralization of fatty acids within the intestines is, it seems, not a very important part of the rôle played by calcium within the organism in normal conditions. Nor does this seem to be the case when infants are given a diet rich in fat. It was first pointed out by ORGLER that the calcium losses, sometimes following a high fat intake, probably may not be ascribed to the increased excretion of soaps, as the increase in the excretion of soaps does not by far correspond to the increase of the excretion of calcium. This opinion has been confirmed by the experiment of LINDBERG. All this makes it fairly probable that the calcium soaps present in the feces are to be regarded as a secondary product, formed after the calcium has passed through the internal metabolism, when it is excreted into the intestines.

It has previously been mentioned that the fat-absorption of prematurely born infants is low (RUBNER-LANGSTEIN). As the amounts of milk consumed by these infants are proportionately large, the fat-intake is also proportionately larger than in normal infants. The amounts of fat absorbed, however, are probably, as a rule, smaller than in normal infants. The normal infant studied by LINDBERG absorbed daily 27.3 g. fat, per kg. of body-weight 6.3 g. fat. The prematures studied by RUBNER and LANGSTEIN absorbed: Case 1, 18.5 g., per kg. 7.2 g.; Case 2, 6.8 g., per kg. 3.1 g. The milk given to these prematures was very rich in fat. It may be concluded, therefore, that the amounts of fat absorbed by prematures, are not, as a rule, larger than the amounts absorbed by normal infants, probably often smaller. If this assumption is correct, the characteristic features of the fat metabolism of premature infants might be summarized thus: Large amounts of fat in the digestive tract, normal or less than normal amounts entering the internal metabolism.

It has been supposed by YLPPÖ that the large amounts of fat in the intestines of prematures prevent the absorption of calcium by the formation of insoluble calcium soaps.

This is an analogous supposition to that which formerly was made to explain the calcium losses by high fat intake, but, as has just been mentioned, the supposition is there contradicted by the actual facts (ORGLER, LINDBERG). Both these writers, therefore, assume that the cause of the fat-calcium relation is to be found in the internal metabolism. As the excretion of soaps of prematures has not been determined, it is not, as yet, possible to repeat the calculation made by ORGLER and LINDBERG in respect to premature infants. It is, however, rather improbable that the fat-calcium relation would have quite a different cause in prematures than in full-term infants. If in these latter the cause is to be found in the internal metabolism, the natural course is, I think, not to revive the theory about the soaps preventing the absorption of calcium, but to investigate whether the large fat-excretion of prematures might not be explained by some conditions of the internal metabolism.

The works concerning the relation between fat and calcium are not unanimous. In some cases the excretion of calcium increased when the fat-intake was increased, in other cases this influence of the fat on the calcium metabolism was not seen. It has therefore been supposed that the constitution of the infants plays a part in the appearance of this phenomenon (ORGLER). In the opinion of the present writer the facts observed may be otherwise explained. As the nitrogen minimum, *i. e.* the smallest amount of nitrogen, required to prevent nitrogen losses, has been found to be different with different forms of nutrition, so it may also be supposed that the calcium minimum is different with different sorts of food. In an individual case observed during a period of short duration, however, we have the right to expect an approximately constant calcium minimum if the nutrition is the same during this period (see calcium excretion of Case 1, Periods II and III, Case 4, Periods III and IV, Table 14). Further, of course, it must not be expected that every alteration of the nutrition will influence the calcium minimum. When the calcium minimum (*i. e.* the amount of

calcium required in the internal metabolism) is constant the amounts of calcium, available for growth, will vary with the intake of calcium. Consequently, if we want to study the influence of fat or some other substance on the calcium metabolism, it is necessary that the calcium intake should be about the same during the different periods; otherwise an alteration of the retention, caused by an alteration of the intake, may falsely be ascribed to some other cause. It must further be remembered that starvation with great probability may cause calcium losses in infants, as well as in adults (literature in ALBU-NEUBERG, page 118). When the body is starved, the amounts of calcium needed in the internal metabolism are, it seems, larger than when the body receives food in sufficient amount. Loss in weight does not, of course, indicate that the body receives or utilizes insufficient amounts of food, as the loss in weight may be caused by a fluctuation of the water-content of the body. The nitrogen retention is considered as an indicator in this respect. Metabolism experiments on intentionally starved infants have been made by MEYER, WOLFF and GIFFHORN. In these experiments the loss in weight seems, however, to have been caused mainly by loss of water, as the infants either retained nitrogen or, as in the experiments of MEYER, had only very small nitrogen losses. The nitrogen retentions were: MEYER, A., —0.018 g., B., —0.040 g., WOLFF, +0.037 g., GIFFHORN, PAUL G., +0.237 g. daily. No influence of the starvation on the calcium excretion was noticed in these experiments. In an experiment made by NIEMANN, however, where the infant lost 0.438 g. nitrogen daily, the excretion of calcium was increased in comparison with the preceding and the succeeding periods. See Table 17.

I abstain from giving a complete review of the works concerning the relation between calcium and fat, as this has recently been done by another writer (LINDBERG). Table 17 contains the main results of the works on this subject where normal infants have been studied. Below will be given a

Table 17.

Fat intake and calcium metabolism.

(Values in g. per 24 hours.)

Author	Loss or Gain in Weight	Nitrogen Ret.	Calcium			Food.
			Intake	Output	Retent.	
MEYER, A.						
Per. 1+2	−37	−0.018	0.261	0.217	0.044	Milk 200 c. c., barley water 800 c. c., sugar 20 g.
» 3	+ 7	1.464	0.250	0.222	0.028	The same +16.5 g. casein.
» 4	−11	1.308	0.215	0.201	0.014	» » as Per. 3 +20 g. fat.
NIEMANN.						
Per. 1	+13	0.498	1.926	1.144	0.782	Whole milk 1000 c. c., 23 g. fat.
» 2	−35	−0.438	1.638	1.312	0.326	» » 1000 c. c., 11 g. »
» 3	+35	0.584	1.798	1.088	0.709	» » 1000 c. c., 40 g. »
WOLFF.						
Per. 1	−44	0.037	1.162	1.243	−0.082	Whole milk 750 c. c., 19 g. fat.
» 2	+19	1.867	1.936	1.394	0.543	» » 1250 c. c., 32 g. »

ASCHENHEIM.					
Per. 1	−66	0.306	0.202	0.130	0.072	Albulactin 50 g., dextrim. 80 g. phys. sol. of NaCl 150 c. c., water 850 c. c.
» 2	−23	1.805	0.240	0.163	0.076	The same +30 g. butter.
GIFFHORN.					
PAUL G. Per. 1 . . .	−25	0.237	0.359	0.356	0.003	»Molkenadaptierte Milch» 0.4 g. fat daily.
» 2 . . .	+16	0.393	0.278	0.311	−0.033	The same, 22 g. fat daily.
» 3 . . .	+43	0.505	0.245	0.269	−0.024	» » 37 g. » »
FRANZ GR. » 1 . . .	+26	0.929	0.453	0.488	−0.034	» » + whey, 21 g. fat daily.
» 2 . . .	+14	0.327	0.503	0.452	0.051	» » + » 2 g. » »
HELLESEN.					
Per. 1	+80	1.085	1.079	0.797	0.282	Buttermilk +60 g. sugar +10 g. flour.
» 1	+ 7	0.320	0.948	0.844	0.104	The same, 50 g. sugar substituted by 25 g. butter.
LINDBERG.					
Per. 1+2	+17	0.485	0.259	0.199	0.060	Breast milk, 29 g. fat daily.
» 3+4	+17	0.403	0.224	0.222	0.002	» » 37 g. » »

short discussion of these works from the points of view expressed in the preceding paragraph.

MEYER: The calcium excretion was about the same in all periods, *i. e.* the calcium minimum of this infant was nearly constant. The fluctuations of the retentions were parallel to the fluctuations of the intake. A low calcium intake, and not a high fat intake, was with great probability the cause of the low retention in the fourth period.

NIEMANN: The excretion of calcium is about the same in Periods 1 and 3. Whether the large amount of calcium then excreted really represents the amounts of calcium which had been used in the internal metabolism, it is impossible to decide. Possibly some part of the abundant intake merely passed through the digestive tract without being absorbed. The experiment of WOLFF, however, (see below) shows that the calcium minimum of an infant on whole-milk may be very high. In the second period the calcium excretion is even higher than in the other periods, probably because the under-nutrition increased the demands for calcium in the internal metabolism. Coincident with the under-nutrition there is a decrease of the calcium intake. These two factors are probably the cause of the lower retention in the second period.

WOLFF: The calcium excretion is about the same in both periods. Fluctuations of the retentions parallel to the fluctuations of the intake. That even the large intake of Period 1 was incapable of filling the demands of the internal metabolism, shows, I think, that the calcium minimum of an infant on whole-milk may be very large. Under-nutrition may possibly have increased the demands; but as the infant did not lose nitrogen, this assumption does not seem very probable.

ASCHENHEIM: The calcium excretion was very low in the first period, lower than in any of the normal cases of Table 3. The food was quite free from fat; it seems very probable that this was the reason why this infant needed so little calcium in the internal metabolism. In the second period

the calcium-minimum has increased, but is still rather low. The intake has increased nearly exactly as much as the excretion, consequently the retentions were the same in both periods.

GIFFHORN: Paul G. The calcium minimum falls slightly from period to period. If the calcium intake had remained constant, therefore, it is very probable that the last period, with the high fat intake, would have shown a larger retention than the first period. The intake, however, decreased more than the excretion, and is in the last two periods incapable of filling the demands of the internal metabolism. — At the time of the last period the infant showed symptoms of rachitis.

Franz Gr. Calcium excretion about constant, fluctuations of the retentions parallel to the fluctuations of the intake.

HELLESEN: Calcium excretion about constant; fluctuations of the retentions parallel to the fluctuations of the intake.

LINDBERG: The experiments of BLAUBERG and KLOTZ (Table 6) demonstrate that in a breast-fed infant a low calcium intake may, at least for a short time, be counter-balanced by a decrease of the excretion. It might therefore have been expected that the infant studied by LINDBERG would also have thus counter-balanced the decrease of the calcium intake. This, however, was not the case; the excretion was in both periods approximately the same; perhaps it might even be justifiable to say that there was a slight increase of the excretion in the second period (3+4). Possibly this circumstance may be interpreted as the influence of the high fat intake on the calcium metabolism.

These cases were all normal, or at least nearly so. It is true that one of the cases of GIFFHORN developed symptoms of rachitis at the time when the last experiment was made. This fact, however, has not caused me to exclude this infant from the discussion, as it seems rather probable that the rachitis of this infant may, at least partly be ascribed to the circumstance that the intake was too low in relation to the requirements; rachitis because of »relative Kalkmangel»

(Schloss). This would then be an illustration of the importance of knowing the calcium minimum with different sorts of food.

Holt, Courtney and Fales have studied the calcium and fat metabolism of a considerable number of bottle-fed infants. No relation between the fat intake and the calcium »absorption» (*i. e.* the intake minus the excretion with the feces; the urine was not collected) in the different cases was found, nor any relation between the fat intake and the calcium excretion. As pointed out by the investigators, however, the variations of the fat and the calcium content of the milk were mostly parallel so that a high fat intake usually accompanied a high calcium intake: it is therefore impossible to decide whether the variations of the calcium excretion were caused by the fat or the calcium intake.

It will be seen from this short summary that our knowledge of the fat-calcium relation in normal infants is rather imperfect. The only works in which the fat intake may be supposed to have influenced the calcium excretion are those by Aschenheim and by Lindberg. From these works it may be concluded, with some degree of probability, that with a low fat intake the calcium minimum is low, and that with a high fat intake the calcium requirements of the internal metabolism are increased.

If a high fat intake may increase the demands for calcium in the internal metabolism, then this is probably caused not merely by the presence of large amounts of fat in the digestive tract, but by large amounts of fat being absorbed. In prematurely born infants the absorption of fat is low. It has previously been demonstrated that during the first months of life the calcium intake of prematures seems to be too small to fill the demands of the internal metabolism; but for the low fat absorption this disproportion between intake and requirement would probably be still greater. Possibly the absorption of fat is in some way regulated by the conditions of the internal metabolism. The parallelism between the calcium excretion and the weight of the dried feces might

then be explained thus: that infants with a low calcium minimum (for instance Case 1, Per. I) could absorb more fat without causing any disturbance of the internal metabolism.

The phosphorus retentions of normal infants during the first months of life are larger than the retentions of calcium (see Table 5). If there is a decrease in the relative phosphorus content of the body it must consequently be less pronounced than the decrease in the calcium content. If the calculation made on page 51 is repeated in respect to phosphorus, it would be as follows: The highest phosphorus retention, found in infants less than three months old, is 0.186 g. P_2O_5. If an infant needed eight weeks to add one kg. to the birth-weight, and during these eight weeks had phosphorus retentions of the amount just mentioned, then it would at the conclusion of this period have retained 10.4 g. P_2O_5. If the calculation is repeated with the lowest phosphorus retention of Table 5 we arrive at the value 6.3 g. P_2O_5. As the phosphorus content of the body at birth has been found to be 7.84—12.82 g. P_2O_5 per kg., it is possible that in the average case the retentions suffice to maintain the phosphorus content of the body at the birth-level. If there is a decrease, it must be less pronounced than the decrease of the calcium content of the body. This conclusion must not, of course, be considered to prove that the body at birth does not contain any surplus of phosphorus, corresponding to the supposed depot of calcium. The phosphorus is not contained only in one of the tissues of the body, a surplus might be contained in one tissue and later shifted over to another. Our knowledge of the phosphorus content of the tissues of infants of different age is very small: a discussion of the various possibilities would therefore be rather futile.

It is customary to make a comparison between the retentions of phosphorus and of nitrogen. LINDBERG has used the two cases of TOBLER to calculate how much phosphorus

corresponds to a certain nitrogen retention. In the muscles of the new-born infant studied by TOBLER, the relation $N:P_2O_5$ was found to be 1 : 0.051. In an infant who died suddenly at the age of two months, the corresponding relation was 1 : 0.053. LINDBERG found, as might be expected, that the amount of phosphorus corresponding to the nitrogen retention was much lower than the phosphorus retention actually found, and explains the surplus as being retained in the bones. In some normal cases, however, the surplus is considerable and does not even approximately correspond to the retention of calcium, which, as far as I can see, it ought to do if it was retained in the bones. Even if the calculation is based on the highest phosphorus content found in the bones and in the muscles, ($CaO:P_2O_5 = 1:0.8$, $N:P_2O_5 = = 1:0.053$; the value $CaO:P_2O_5$ is from the work of BRUBACHER), there is in some cases a large part of the phosphorus retention which is difficult to account for, as may be seen in Table 18. In three, perhaps four, of these cases the surplus is so large that it is difficult to believe that it is caused only by the variability of those relations on which the calculation is based ($N:P_2O_5$; $CaO:P_2O_5$); partly it may, perhaps, be accounted for by an increase of the phosphorus content of the soft tissues as it has been found that the muscles of infants contain less phosphorus than the muscles of adults and also less than the muscles of the four year old child, analysed by BRUBACHER. See the Table in the work of LINDBERG, page 41.

The premature infants studied by the present writer showed a still greater contrast between the retentions of phosphorus and of calcium during the first months of life than the normal cases. Calcium was in several instances hardly retained at all, while phosphorus was retained in amounts which often were near the normal minimum. In respect to the phosphorus content of the whole body the same conclusion may be drawn as in the normal cases: Possibly the relative phosphorus content is constant after birth; if

Table 18.

	Amount of P_2O_5 corresponding to		Actually Retained	Surplus
	Retention of N	Retention of CaO		
Tobler-Noll . . .	0.029	0.042	0.119	0.048
Lindberg	0.026	0.048	0.166	0.092
Muhl B—1, II . .	0.033	0.073	0.120	0.014
» » III .	0.027	0.074	0.113	0.012
Michel-Perret . .	0.042	0.119	0.121	—
Malmberg, S. E. .	0.028	0.115	0.211	0.068
» O. G. .	0.030	0.122	0.234	0.082
Muhl, L. St. . . .	0.025	0.102	0.126	—
Present writer:				
Case 1, Per. I . .	0.020	0.027	0.091	0.044
» 1, » II . .	0.030	0.030	0.120	0.060
» 2, » I . .	0.017	0.012	0.053	0.024

there is a decrease it must be considerably smaller than the decrease in calcium content.

If the retentions of phosphorus are compared with the retentions of nitrogen in those cases where the nitrogen metabolism was studied, it may be seen that also in the prematures there was a surplus of phosphorus retained (see Table 18). Possibly the phosphorus is stored in the rachitic bones, as SCHABAD has found that rachitic bones may contain proportionately more phosphorus than normal bones. The retentions of phosphorus are so large, however, that it seems that they would soon make the osseous tissues very rich in phosphorus if they are stored in the bones. As far as I can see, no satisfactory explanation can as yet be found for the surplus of phosphorus retained by these prematures and by some of the normal infants.

It has previously been mentioned that apparently the most constant factor in the calcium metabolism is the excretion, and that this constancy of the excretion indicates that a certain amount of calcium is needed in the internal metabolism. The retention seems to be secondary to this demand of the internal metabolism. The excretion of phosphorus does not show this constancy. Fig. 9 is in respect to phosphorus metabolism a replica to Fig. 8. A comparison between these two Figs. demonstrates the difference which seems to exist between the metabolism of these two substances. With a low calcium intake, nearly all the intake is excreted: the excretion seems to be of more importance than the retention. With a low phosphorus intake, a considerable amount of the intake is retained, and the excretion is very low: the retention seems to be of more importance than the excretion. When the phosphorus intake gets larger, the excretion also shows an increase: only in the cases with the highest intake the excretion does not follow the intake. The excretion of calcium cannot, it seems, be pressed down below a certain level; it is, as has been mentioned before, probably needed in the internal metabolism to remove acids from the body. The excretion of phosphorus, however, may, it seems, be reduced to very low amounts if the intake is low and much phosphorus is needed for the growth of the body. It may further be concluded that, if the function of calcium is to remove acids, these are not, for the most part, phosphoric acids.

The excretion of phosphorus with the feces shows a rather good parallelism to the intake of phosphorus both in the normal and in the premature infants. If, however, the excretion with the feces is compared, not with the intake of phosphorus but with the amounts of milk consumed, then the parallelism is nearly perfect. It has been found by several investigators (see ALBU-NEUBERG, page 137) that in adults a great part of the excretion of phosphorus with the feces originates from the intestinal secretions. The parallelism just now

mentioned is probably to be considered as a confirmation of these investigations.

If the conclusions now made are correct — that the primary function of the phosphorus intake of infants is to take part in the building of new tissues; that the phosphorus

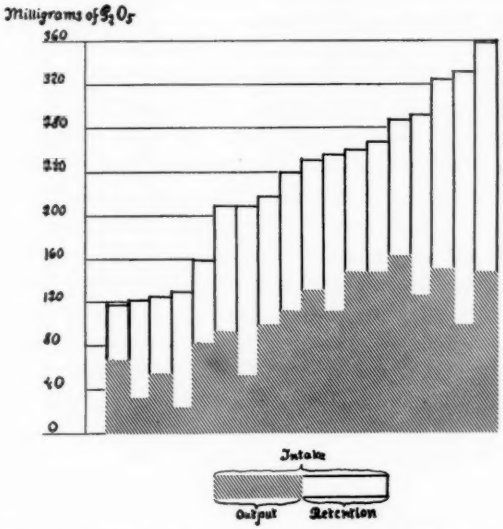


Fig. 9. The intake and output of phosphorus of 18 breast-fed infants; the excretion increases with the intake.

of the feces for the most part originates from the intestinal secretions — then the excretion of phosphorus with the urine would, of course, show variations according to the amounts of phosphorus needed for growth and for the intestinal secretions, provided that the intake is constant. We see, in fact, that in the rapidly growing prematures with a low phosphorus intake the amount of phosphorus excreted with the urine, may be exceedingly small. In two cases hardly any phosphorus at all was found in the urine.

In one of the cases studied by the writer, the calcium intake was considerably increased by the addition of $CaCl_2$ to the milk. This measure had a decided effect on the calcium retention, which was increased from 0.006 to 0.057 g. CaO daily. (Such an effect of calcium medication on the retention of breast-fed rachitic infants has also been demonstrated by SCHLOSS.) It is true that the retention did not decrease when the medication was discontinued; but this is, I think, only an illustration of the fact, previously mentioned, that as soon as the intake exceeds 0.200 g. daily the retention is of normal amount. Previous to the administration of calcium the intake was below this amount, and the retention was very small. The calcium medication caused the retention to increase. The amount of milk given to the infant was increased gradually; and when the medication was stopped the milk alone contained more than 0.200 g. CaO. Consequently the retention continued to be of normal amount.

The amount of calcium added to the milk was in this experiment about 0.1 g. CaO daily. The retention was increased to an amount of about normal magnitude. As may be seen from the report of Case 1 and from the discussion of the experiments, more than normal retentions would probably be needed to prevent the development of rachitic symptoms in prematurely born infants. The rather large excretion of calcium during the experiment indicates that the calcium added to the milk was not very well utilized: it is therefore questionable whether a larger dose would have had a more pronounced effect on the retentions (compare the infant of BIRK-ORGLER, see above, page 13). It is therefore hardly probable that calcium medication, even in large doses, can prevent the development of rachitic symptoms in prematurely born infants. Possibly the severe forms of the disease may be prevented by this measure.

The rachitis of premature infants is, perhaps, only one symptom of a general disturbance. It is possible that all the

pathological symptoms often seen in these infants have a common cause. If this is the case it would be of the greatest importance if the nature of this disturbance could be determined, as this knowledge might, perhaps, make a more effective treatment of the various symptoms possible. It has previously been mentioned as probable that in several instances the calcium intake of the premature infants studied by the present writer was insufficient to fill the demands of the internal metabolism. If this conclusion is correct, then it is probable that some disturbance of the metabolism must be the result; and it would be of the greatest interest to investigate whether a treatment directed against this supposed calcium-deficiency in the internal metabolism would have any effect on the various pathological symptoms of prematures. As the function of calcium probably is the neutralization and removal of acids the administration of a neutral calcium salt would probably be useless for this purpose. It is conceivable, however, that calcium might be replaced by some other basic substance. A study of this subject would be of great interest and is planned by the writer as a sequel to the present study.

Conclusions.

1. The calcium retentions found in normal breast-fed infants by previous investigators, are insufficient to maintain the relative calcium content found in the body at birth. It may approximately be calculated that the decrease of the relative calcium content of the body will reach a minimum in the fourth or fifth month of life. This decrease of the relative calcium content of the body supports the theory, advanced by several investigators, that the body at birth contains a surplus of calcium, a calcium depot. This surplus of calcium must be contained in the bones, as all other tissues are poor in calcium.

2. A study of the calcium metabolism of premature infants has shown that the calcium retentions of these infants may be very small during the first 2—4 months of life. This

fact, in combination with the rapid growth of these infants, must result in a more than normal decrease of the relative calcium content of the body. When the retentions get larger, this will sooner or later prevent a further decrease of the calcium content of the body; but as the retentions where never found to be of more than normal magnitude, the calcium poverty of the body will probably be repaired only very slowly. — This more than normal decrease of the calcium content of the body will, of course, be injurious to the development of the bones, especially if these at birth lack the surplus of calcium supposed to be present in the bones of normal infants.

3. The phosphorus retentions of normal infants have by previous investigators been found to be larger than the retentions of calcium during the first three months of life. Possibly the retentions are large enough to prevent a decrease of the relative phosphorus content of the body; if there is a decrease, it must be less pronounced than the decrease of the calcium content.

4. The prematurely born infants retained phosphorus in nearly normal amount in many cases; the difference between the retention of phosphorus and of calcium was here consequently still more pronounced during the first months of life than in normal cases.

5. Normal breast-fed infants excrete about 0.200 g. CaO daily according to the works of previous investigators; and it seems that the excretion is independent of the calcium intake and the weight of the infants. This rather constant excretion of calcium, independent of intake, indicates that an amount of about 0.200 g. CaO daily is needed in the internal metabolism, probably for the neutralization and removal of acid substances. In other words: The calcium minimum of breast-fed infants seems to be about 0.200 g. CaO daily.

6. The calcium retentions of the prematures were, as a rule, of normal magnitude only in those cases where the intake exceeded 0.200 g. CaO daily. This fact seems to indi-

cate that the calcium minimum of these infants is of about the same magnitude as that of infants born at full term and that the demands of the internal metabolism are of greater moment than the demands of the growing bones. When the calcium intake is less than 0.200 g. CaO daily, the intake is for the most part, it seems, claimed by the internal metabolism, and only a small amount is available for retention.

Bibliography.

ALBU-NEUBERG: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Springer, Berlin 1906.

ARON: Kalkbedarf und Kalkaufnahme beim Säugling und die Bedeutung des Kalkes für die Ätiologie der Rachitis. Biochem. Zeitschr. **30**: 107, 1910.

ASCHENHEIM: Beitrag zum Fett-, Kalk- und Stickstoffstoffwechsel beim Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. **77**: 505, 1913.

BIRK: Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 595, 1911.

BIRK-ORGLER: Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 544, 1911.

BLAUBERG: Über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. Zeitschr. f. Biol. **40**: 36, 1900.

BRUBACHER: Über den Gehalt an anorganischen Stoffen, besonders an Kalk, in den Knochen und Organen normaler und rachitischer Kinder. Zeitschr. f. Biol. **27**: 517, 1890.

CAMERER: Der Stoffwechsel des Kindes. Tübingen 1896.

CAMERER-SÖLDNER: Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. Zeitschr. f. Biol. **39**: 173, 1900; **40**: 529, 1900; **43**: 1, 1902.

COURTNEY, see HOLT-COURTNEY-FALES.

EDELSTEIN, see LANGSTEIN-EDELSTEIN.

FALES, see HOLT-COURTNEY-FALES.

FRIEDLEBEN: Beiträge zur Kentniss der physikalischen und chemischen Konstitution wachsender Knochen in der ersten Kindheit. Jahrb. f. Kinderheilk. **3**: 61, 1860.

GIFFHORN: Beiträge zur Kentniss des Stoffwechsels besonders der Mineralien, im Säuglingsalter. III. Der Einfluss von Fettzulagen auf den Stoffwechsel verdauungsgesunder Kinder bei molkenarmer und molkenreicher Ernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. **78**: 531, 1913.

HASSELBALCH: Über die wahre Natur der »acidotischen Konstitution» des Neugeborenen. Biochem. Zeitschr. **80**: 251, 1917.

HELLESEN: Untersuchungen über Ernährung und Stoffwechsel des Säuglings mit besonderer Berücksichtigung der künstlichen Ernährung. Nordiskt Medicinskt Arkiv **48** Nr. 3—4, page 1, 1915.

HOLT-COURTNEY-FALES: A study of the fat metabolism of infants and young children. Am. Journ. Dis. Child. **17**: 241, 423, 1919.

——: Calcium metabolism of infants and young children, and relation of calcium to fat excretion in stools. Am. Journ. Dis. Child. **19**: 97, 1920.

HUGOUNENQ: La composition minéral de l'organisme. Journ. de Physiol. et de Pathol. général. **2**: 509, 1900.

KLOTZ: Milchsäure und Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. **70**: 1, 1909.

KRASEMANN: Blutalkaleszenzuntersuchungen bei gesunden und kranken (insbesondere intoxizierten) Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk. **97**: 85, 1922.

DE LANGE: Die Zusammensetzung der Asche des Neugeborenen und der Muttermilch. Zeitschr. f. Biol. **40**: 526, 1900.

LANGSTEIN-EDELSTEIN: Die chemische Zusammensetzung frühgeborener Säuglinge und ihr Wachstumsansatz. Zeitschr. f. Kinderheilk. **15**: 49, 1917.

LICHTENSTEIN: Hämatologiska studier å för tidigt födda barn under de första lefnadsåren med särskild hänsyn till anämiska tillstånd. Svenska Läk.-Sällsk. Handl. **43**: 1533, 1917 (abstr. in Jahrb. f. Kinderheilk. **88**: 387, 1918).

——: Der Eisenumsatz bei Frühgeborenen. Acta Pædiatr. **1**: 194, 1921.

LINDBERG: Über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings und dessen Beeinflussung durch Frauenmilchfett. Zeitschr. f. Kinderheilk. **16**: 90, 1917.

MALMBERG: Über den Stoffwechsel des gesunden, natühnlich ernährten Säuglings und dessen Beeinflussung durch Infection und Intoxication. Not yet published.

MCCRUDDEN: The quantitative separation of calcium and magnesium in the presence of phosphate and small amounts of iron, etc. Journ. of Biol. Chem. **7**: 83, 1909—10; **10**: 187, 1911—12.

MEYER, CURT: Zur Kentniss des Mineralstoffwechsels bei der Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **77**: 28, 1913.

MEYER, L. F.: Zur Kenntniss des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Zeitschr. **12**: 422, 1908.

MICHEL: Sur la composition minéral et organic du foetus et du nouvau-né. L'Obstetrique, 1900.

——: Sur la composition chimique de l'embryon et du foetus humain aux différentes périodes de la grossess. Comptes rendus de la Soc. de la Biol. **51**: 422, 1899.

MICHEL-PERRET: Étude des echanges nutritifs azotés et mineraux chez un nourrisson. Bull. de la Soc. d'Obstetrique de Paris, 1899.

MUHL: The influence of a low fat intake on the metabolism of breast-fed infants. Not yet published.

NEUMANN: Über eine einfache Methode zur Bestimmung der Phosphorsäure bei Stoffwechselversuchen. Archiv f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. **24**: 159, 1900.

NIEMANN: Die Kalkbilanz eines künstlich genährten Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. **75**: 533, 1912.

NOLL, see TOBLER-NOLL.

ORGLER: Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**: 373, 1911.

——: Der Kalkstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes. Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. **8**: 142, 1912.

ORGLER-BIRK, see BIRK-ORGLER.

PEISER: Beiträge zur Kentniss des Stoffwechsels, besonders der Mineralien, im Säuglingsalter. Jahr. f. Kinderheilk. **81**: 437, 1915.

PERRET, see MICHEL-PERRET.

PFAUNDLER: Körpermass-Studien an Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. **14**: 1, 1916.

v. PIRQUET: Eine einfache Tafel zur Bestimmung von Wachstum und Ernährungszustand bei Kindern. Zeitschr. f. Kinderheilk. **6**: 254, 1913.

RUBNER-LANGSTEIN: Energie- und Stoffwechsel zweier frühgeborener Säuglinge. Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. **39**: 39, 1915.

SCHABAD: Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Archiv f. Kinderheilk. **52**: 47, 68, 1910.

SCHLOSS: Die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch auf Grund neuer Analysen. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 636, 1910; **10**: 499, 1912.

——: Zur Therapie der Rachitis. I. Mitteilung. Jahrb. f. Kinderheilk. **78**: 694, 1913.

——: Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis sowie die Grundlagen ihrer Therapie. Ergebnisse der inn. Med. u. Kinderheilk. **15**: 55, 1917.

SCHLOSSMANN: Über Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und über einige Schicksale desselben im Säuglingsorganismus. Archiv f. Kinderheilk. **40**: 1, 1905.

SEHAM: The acidotic state of normal new-borns with special reference to the alveolar CO_2 tension, alkali tolerance and acetonuria. Am. Journ. Dis. Child. **18**: 42, 1919.

STOLTE: Eine einfache und zuverlässige Methodik der Aschenanalyse. Biochem. Zeitschr. **35**: 104, 1911.

SÖLDNER, see CAMERER-SÖLDNER.

TOBLER: Über Veränderungen im Mineralstoffbestand des Säuglingskörpers bei akuten und kronischen Gewichtsverlusten. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**: 566, 1911.

TOBLER-BESSAU: Allgemeine pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter. Bergmann, Wiesbaden 1914.

TOBLER-NOLL: Zur Kentniss des Mineralstoffwechsels beim gesunden Brustkind. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 210, 1911.

TYRNI: Calciumgehalt des Blutes bei Frühgeburtenrachitis mit besonderer Berücksichtigung der Kraniotabes. Annales Academiae Scientiarum Fennicae, Serie A., Tom. XVI. Nr. 4. 1920.

WOLFF: Über den Kalk- und Phosphorsäurestoffwechsel des Säuglings bei knapper und reichlicher Ernährung mit Kuhmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**: 180, 1912.

YLPPÖ: Neugeborenen-, Hunger- und Intoxicationsacidosis in ihren Beziehungen zueinander. Zeitschr. f. Kinderheilk. **14**: 268, 1916.

——: Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **24**: 1, 1919.

——: Das Wachstum der Frühgeborenen von der Geburt bis zum Schulalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **24**: 111, 1919.

——: Das Auftreten der Knochenkerne und der Rachitis bei frühgeborenen Kindern. Acta Societatis Medicorum Fennicae »Duodecin». **3**, 1921.

(AUS DER MEDIZIN. ABT. DES KINDERKRANKENHAUSES IN GOTHENBURG;
CHEFARZT: DOKTOR MED. ARVID WALLGREN.)

Erythema nodosum und Tuberkulose.

Von

ARVID WALLGREN.

Das Erythema nodosum ist eine Krankheit, die die Ärzte in verschiedenen Ländern seit sehr langer Zeit intressiert hat. Und in dieser Tatsache liegt nichts Merkwürdiges; Alles, was noch dunkel ist, was von einer gewissen Mystik umgeben ist, übt ja vielleicht vor Allem Anderen eine gewisse Anziehungskraft aus und eine solche Erscheinung ist auch das Erythema nodosum. Aber es gibt auch eine andere Veranlassung, warum das Erythema nodosum die Aufmerksamkeit so verdient hat, die ihm zu Teil geworden ist. Das ist die Erfahrung, die man immer häufiger machte, dass das Erythema nodosum keineswegs die banale, lokale Hautaffektion ist, wie man früher glaubte, sondern eine Allgemeinkrankheit, u. zw. eine solche, die für den Kranken von ominöser Bedeutung sein kann.

Die Krankheit ist hinsichtlich ihrer Klinik wohl recht gut durchforscht, hinsichtlich ihrer Natur und Ätiologie aber ist sie weiterhin unaufgeklärt. Es sind hier hauptsächlich drei verschiedene Ansichten, die auf einander stossen. Nach der ältesten Auffassung ist das Erythema nodosum den rheumatischen Affektionen zuzurechnen und ätiologisch mit der akuten rheumatischen Polyarthritis gleichzustellen. Eine andere Gruppe von Ärzten steht auf dem Standpunkte, dass die Krankheit tuberkulöser Natur ist, und nach einer dritten Ansicht handelt es sich um eine Krankheit sui generis, welche

hauptsächlich bei gewissen, besonders für dieselbe disponierten Individuen auftritt. Ich will hier nicht näher auf diese verschiedenen Theorien und auf die Untersuchungen, auf welche ihre Verteidiger sich stützen, eingehen. Wenn man die Litteratur über das Erythema nodosum liest, so kann man sich der Reflexion nicht erwehren, dass das Material für diese Untersuchungen recht klein war, und dass die Schlüsse, die man gezogen hat, nicht selten alzu generell waren. Vor allem scheint es mir, dass man etwas unvorsichtig vorging, wenn es sich darum handelte, die Krankheit dem Rheumatismus oder der Tuberkulose zuzurechnen. Dass man leicht der Versuchung verfallen kann, die Krankheit mit der Etikette Tuberkulose zu versehen, ist nicht schwer verständlich. Gibt es doch so viele Tatsachen, die eine solche Auffassung zu stützen scheinen; und dass ein *Zusammenhang* zwischen Tuberkulose und Erythema nodosum in einer grossen Anzahl von Fällen vorhanden ist, dürfte nunmehr kaum von jemandem geleugnet werden.

Aber wie soll man den Umstand erklären, dass ein gewissenhafter Untersucher findet, der Zusammenhang zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose sei so konstant und so auffallend, dass er dekretiert: das Erythema nodosum ist eine tuberkulöse Krankheit, während ein anderer Untersucher, ebenfalls unter Anwendung aller modernen Untersuchungsmetoden, keine Tuberkulose nachweisen kann und daher jeden Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten in seinen Fällen leugnet (Schapiro). Beide Ansichten sind, wenn auch nicht in ihrer extremsten Form, einigermassen mit einander vereinbar, so wunderlich dies auch klingen mag. Die Wahrheit liegt wahrscheinlich in der Mitte. Ich habe selbst mit einer Anzahl Fällen von Erythema nodosum zu tun gehabt, wo die Annahme bestechend nahe lag, dass die Fälle für die Richtigkeit der tuberkulösen Ätiologie sprachen, wo aber gleichzeitig andere Umstände vorlagen, die gegen eine solche Auffassung sprachen. Die Beobachtungen, die ich gemacht habe, betreffen epidemisch auftretende Fälle der Krankheit.

Epidemien von Erythema nodosum wurden schon früher

beobachtet und beschrieben; da aber diese Epidemien auch für die Verfechter einer tuberkulösen Ätiologie der Krankheit unerklärt bleiben, wenn man annimmt, das Erythema nodosum sei eine Tuberkulose, scheint man dieselben allzusehr beiseite gesetzt zu haben; ja, man rechnete bisweilen nicht einmal mit ihrem Vorkommen, einerseits deshalb, weil ihr Auftreten ziemlich lange Zeit zurückliegt, andererseits weil die Beschreibung der Epidemie mangelhaft war. Aus diesem Grunde glaubte ich, dass die beiden Hausepidemien von sicher konstatiertem Erythema nodosum, die während der letzten Jahre hier in Gothenburg aufgetreten sind, wohl einer Erwähnung wert seien.

Anfangs Februar 1922 wurden zwei Geschwister im Alter von 8 und 14 Jahren in dem Kinderkrankenhaus aufgenommen. Auf dem jedem der Kinder mitgegebenen Schreiben stand: rechtsseitige Pleuritis nach Erythema nodosum. Die Mutter, welche die Kinder begleitete, erzählte, dass die beiden Kinder vor 2 ½ Monaten ungefähr gleichzeitig an Erythema nodosum erkrankt waren und dass sie etwa 2 Monate nachher ihre Pleuritissymptome bekamen. Aber ich erfuhr durch die Mutter noch andere bemerkenswerte Dinge: noch zwei der Geschwister waren nämlich gleichzeitig mit den beiden genannten an Erythema nodosum erkrankt, das eine von ihnen so schwer, dass es am Krankenhause behandelt werden musste. Ich will hier nicht allzu eingehend über diese Epidemie berichten, sondern nur soviel anführen, als für die vorliegende Frage von Wichtigkeit sein kann.

Die Familie bestand aus der Mutter und 6 Kindern. Das älteste Kind, ein 17-jähriger Knabe, blieb vom Erythema nodosum verschont. Er hatte früher an einem lange Zeit dauernden Husten gelitten, war aber vom Arzte als gesund erklärt worden. Das 4. Kind in der Ordnung, ein 11-jähriges Mädchen, hatte einen Herzfehler; auch sie erkrankte nicht an Erythema nodosum. Die Mutter hatte während ihrer Kindheit an Lungentuberkulose gelitten, war dann gesund geworden und war, auch während der letzten Jahre, zu wiederholten Malen mit negativem Resultate vom Arzte untersucht worden. Der Vater starb i. J. 1920 an Encephalitis epidemica; bei der Sektion wurden keine tuberkulösen

Lungenveränderungen gefunden. Der Grossvater der Kinder (mütterlicherseits) starb vor 10 Jahren an Larynx- und Lungentuberkulose; die Kinder sollen ihn nach Angabe der Mutter niemals gesehen haben. Die an Erythema nodosum erkrankten Kinder waren folgende:

1. *Harald T.*, 15 Jahre alt. Erkrankte Ende November 1921 mit Schmerzen in beiden Beinen, Fieber und typischem Erythema nodosum-Ausschlag. Stand eine Woche lang am Krankenhause in Pflege. Soll später gehustet haben und man vermutete, dass er an Lungentuberkulose litt. Bei meiner Untersuchung am 23. März wurde festgestellt, dass er für Tuberkulin positiv reagierte und an einer im Röntgenbilde deutlich ausgesprochenen Hilustuberkulose litt. Der Allgemeinzustand war recht gut. Physikalische Untersuchung ohne Besonderheiten.

2. *Aina T.*, 4 Jahre alt. Erkrankte 3 Tage nach ihrem Bruder mit den gleichen Symptomen. Wurde vom Arzte zu Hause wegen Erythema nodosum behandelt und war nach einer Woche wieder gesund. Ende Januar 1922 begann sie zu husten, bekam Stechen in der rechten Seite der Brust und ihr Appetit wurde schlecht. Am 18. II. wurde sie im Kinderkrankenhaus aufgenommen. Ihr Allgemeinzustand war da recht gut, die Temperatur afebril, Haut blass, subkutanes Fett spärlich, etwas schlaff. Mikropolyadenie. Innere Organe bei gewöhnlicher klinischer Untersuchung gesund. PIRQUET für sowohl humanes wie bovines Tuberkulin stark positiv. Das Röntgenbild zeigte eine recht ausgebreitete Hilustuberkulose: beide Hilusschatten waren vergrössert und verdichtet und zeigten zirkumskripte Drüsenschatten und dichte Züge, die nach beiden Seiten hin ins Parenchym hinausverliefen. Der Allgemeinzustand des Mädchens besserte sich recht rasch unter gewöhnlicher, hygienisch-dietetischer Behandlung.

3. *Maj-Britt T.*, 6 Jahre alt. Erkrankte am gleichen Tag wie ihre oben genannte Schwester an Erythema nodosum. Sie lag eine Woche lang zu Bette. Vor dieser Krankheit soll sie immer schwach gewesen sein und Masern und Keuchhusten durchgemacht haben. Nach dem Erythema nodosum war sie gesund bis Ende Januar 1922, wo sie ziemlich plötzlich mit Husten, Fieber, stechenden Schmerzen in der Brust, Anorexie und Müdigkeit erkrankte. Am 7. II. wurde sie unter die Diagnose Pleuritis im Kinderkrankenhaus aufgenommen. Sie war da sehr mager und blass, recht klein gewachsen. Sie hatte mässige Dyspnoe und stechende Schmerzen in der rechten Seite. Temp.

38°. Mikropolyadenie. Rechte Lunge: Leichte Dämpfung in der Fossa supracl., mässig starke Dämpfung im 2. und 3. Interkostalraum. Von hier an nach abwärts starke Dämpfung. Rückwärts leicht gedämpfter tympanitischer Schall in der Fossa supraspin., starke Dämpfung von der Spina an bis zur halben Höhe der Skapula. Weiter nach abwärts zu matter Schall. Atemgeräusch gegen die Basis zu in zunehmendem Grade abgeschwächt. Herzgrenze nach links 9 cm. Die Probepunktion ergab eine klare, seröse Flüssigkeit. Tuberkulinreaktion (MANTOUX) + (20 × 20 mm). Temperatur im grossen und ganzen die ganze Zeit afebril; das Exsudat wurde resorbiert, während das Körpergewicht allmählich zunahm. Der Zustand der Patientin ist gegenwärtig (Mai 1922) ein sehr guter.

4. *Elam T.*, 14 Jahre alt. Erkrankte 3 Tage nach seinen Schwestern an Erythema nodosum. Hatte kaum Fieber, wurde zu Hause gepflegt. Nach 14 Tagen war er wieder hergestellt und dann bis Ende Januar 1922 gesund. Zu dieser Zeit erkrankte er mit Fieber zwischen 38° und 39°, Husten, Stechen in der rechten Seite der Brust, Anorexie, Mattigkeit und Atemnot. Er wurde am 7. II. 1922 unter der Diagnose Pleuritis im Kinderkrankenhaus aufgenommen. Sein Allgemeinzustand war da ziemlich gut, er hatte mässige Dyspnoe und leichten Husten, die Temperatur war 38°. Mandelgrosse Drüsen am Halse. Lungen: Auf der rechten Seite starke Dämpfung hinten und vorne im 4. und 5. Interkostalraum mit abgeschwächtem Atemgeräusch ohne sichere Nebengeräusche. Über der linken Lunge reichliche, mittelgrobe Rasselgeräusche, im übrigen aber bei der physikalischen Untersuchung keine bemerkenswerten Verhältnisse. Bei der Probepunktion erhielt man aus der rechten Pleura 400 ccm klarer, seröser Flüssigkeit, welche mononukleäre Zellen enthielt. An den übrigen inneren Organen nichts Bemerkenswertes. Herzgrenze links 10 cm von der Mittellinie. PIRQUET für bovines und humanes Tuberkulin +. Die Rekonvaleszens des Pat. erfolgte langsam, die Temperatur blieb während der ersten Monate subfebril. Sein gegenwärtiger Zustand (Mai 1922) ist gut, er ist fieberfrei und hat nur Schwarten nach seinem Exudate.

In einer Familie, wo die Mutter früher an Lungentuberkulose gelitten hatte, erkrankten also im Laufe einer Woche 4 von den 6 Kindern an Erythema nodosum, welche Krankheit bei allen vieren von tuberkulösen Erkrankungen gefolgt wurde, von Pleuritis in zwei Fällen und von Hilustuberkulose

bei den beiden anderen Kindern. Dass das Erythema nodosum in diesen Fällen im Hinblick auf die Tuberkulose der Kinder eine gewisse Rolle gespielt hat, scheint mir recht wahrscheinlich zu sein, umsomehr als die beiden anderen Kinder, welche kein Erythema nodosum bekamen, bisher auch von Tuberkulose freiblieben. Noch deutlicher tritt dieser Zusammenhang zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose bei der zweiten Epidemie hervor, die i. J. 1919 auftrat. Diese Kinder standen ebenfalls am Kinderkrankenhaus in Pflege und auf Grund der zu dieser Zeit gemachten Aufzeichnungen sowie von Nachuntersuchungen der noch lebenden Kinder habe ich über diese Epidemie folgendes in Erfahrung bringen können:

Harriet O., 8 Jahre alt, erkrankte am 7. Juni 1919 mit Fieber und Schmerzen in den Unterschenkel. Sie kam 5 Tage später ins Kinderkrankenhaus und hatte da immer noch Fieber, 38°,8, und zeigte an beiden Unterschenkeln grosse konfluierende Effloreszensen von Erythema nodosum, ausserdem spärliche Effloreszensen auch an den Armen. Ihr Zustand war gut, die Lungen zeigten keine klinisch nachweisbaren Veränderungen. Unter Salicylsäurebehandlung sank die Temperatur und war nach einer Woche im grossen und ganzen ständig afebril, zeigte jedoch einzelne Spitzen bis zu 38°. Das Mädchen verblieb später ohne irgendwelche Krankheitssymptome, aber als ich sie am 13. März 1922 untersuchte, hatte sie Spinotrachealatmen über den Brustwirbeln bis hinuter zu Th. 6, röntgenologisch im Hilus multiple, teilweise verkalkte Drüsenschatten und eine stark positive Tuberkulinreaktion.

Arne O., 5 Jahre alt, ein Bruder des eben angeführten Mädchens, erkrankte ebenfalls am 7. Juni 1919 mit Fieber und Schmerzen in den Beinen. Er kam am 12. Juni ins Kinderkrankenhaus und hatte da ein typisches Erythema nodosum an den Unterschenkeln. Seine Temperatur war bei der Aufnahme und während der ersten Woche ungefähr 38°, sank dann und verblieb fieberfrei. Er stand während des Herbstes an Amundöns Rekonvaleszentenheim in Pflege. Während seines Aufenthaltes daselbst hatte er kurze Perioden von Fieber. Seit dieser Zeit war er ständig gesund. Ich liess ihn am 13. März 1922 zur Untersuchung kommen. Er war da bei gutem Allgemeinzustand, hustete nicht, reagierte stark positiv för Tuberkulin (20 × 20 mm

mit skrophulöser Reaktion); die physikalische Untersuchung ergab Spinotrachealatmung bis hinunter zu Th. 5. Röntgenologisch typische, nicht stark ausgesprochene Bronchialtuberkulose.

Frank O., 3 Jahre alt. Er erkrankte am gleichen Tage wie seine eben angeführten Geschwister mit Fieber und Druckempfindlichkeit in den Beinen. Er kam am 12. Juni ins Kinderkrankenhaus und hatte da an den Unterschenkeln, am unteren Teile der Oberschenkel und an den Unterarmen typische blaurote Erythema-nodosum-Flecke. Temp. 39°,6. Über den Lungen diffuse Rasselgeräusche und Rhonchi. Die Temperatur sank allmählich (nach 3 bis 4 Wochen), verhielt sich aber während des ganzen Krankenhausaufenthaltes labil mit Spitzen bis zu 38° und darüber. Der Knabe nahm während des 4 Monate dauernden Aufenthaltes am Krankenhause nur 1/2 kg an Gewicht zu, 3 1/2 Monate nach seiner Entlassung, also 7 Monate nach seinem Erythema nodosum, fand er sich mit einem tuberkulösen Abszess über dem rechten Malleolus externus wieder im Kinderkrankenhause ein. Sein Allgemeinzustand war da gut und er war fieberfrei. PIRQUET war negativ (nur eine Probe). Am 6. II. 1920, dem Tage nach seiner Aufnahme, wurde eine Auskratzung des Abszesses vorgenommen. Im Anschluss an diesen Eingriff hochremittierendes Fieber und rasch fortschreitende Lungentuberkulose, der der Patient am 17. III. 1920 erlag (Sektion).

Das jüngste der Kinder, das damals nur 4 Monate alt war, erkrankte nicht an Erythema nodosum. Kurze Zeit nachher bekam es einen Husten, der an Keuchhusten erinnerte (Bronchialdrüsen?) und im Oktober wurde das Kind im Kinderkrankenhaus aufgenommen, wobei Lungentuberkulose und akute Mastoiditis konstatiert wurden. Es starb nach 1 1/2 Monaten. Bei der Sektion fand man die linke Lunge von Konglomerattuberkeln und haselnussgrossen Kavernen durchsetzt. In der rechten Lunge Aussaat von miliären Tuberkeln. In der Leber Miliartuberkulose, im Dünndarm tuberkulöse Geschwüre. Dieses Kind war also schon während des ersten Halbjahres seines Lebens schwer mit Tuberkulose infiziert worden, zu derselben Zeit, wo seine Geschwister an Erythema nodosum erkrankten.

Es hat sein Interesse, in diesem Zusammenhange über die Quelle der Infektion mit Tuberkulose bei allen diesen Kindern zu berichten. Da die beiden jüngsten Kinder kurz nach einander an einer rasch verlaufenden Tuberkulose erkrankten, ist es klar, dass man die Infektionsquelle gerne im

Hause suchen möchte. Die Aufklärungen, die ich diesbezüglich erhalten konnte, waren indessen vollkommen negative. Die Familie bewohnte eine ziemlich kleine, aber sonnige Wohnung, die Mutter gab an gesund zu sein. Der Vater starb im Herbst 1918 an Grippe, war aber früher immer gesund gewesen. Bei meinen Nachforschungen über die Lebensschicksale der Familie nach jener Zeit, wo die Kinder im Kinderkrankenhaus in Pflege waren, fand ich jedoch, dass die Mutter an Lungentuberkulose gestorben war. Sie war gleichzeitig mit ihrem Manne i. J. 1918 an Influenza erkrankt, wurde niemals vollkommen wiederhergestellt, hustete ständig und im Frühjahre 1919 wurde Lungentuberkulose konstatiert. Sie wollte ihr Heim nicht verlassen, wurde vom Tuberkulosebureau gepflegt und starb am 13. X. 1920. Es ist wohl kaum zweifelhaft, dass die Mutter im Anschluss an die Grippe Lungentuberkulose bekam und dass sie ihrerseits den Kindern angesteckt hatte. Die beiden Jüngsten, die 3, resp. 4 Jahre alt waren, bekamen dank ihrer intensiveren Berührung mit der Mutter eine massivere Infektion und starben infolge derselben während des nächsten Jahres; die beiden älteren Kinder, die 5, resp. 8 Jahre alt waren, zogen sich nur eine ziemlich bedeutungslose Infektion in den Bronchialdrüsen zu.

Hier liegt offenbar eine sehr intensive Infektion vor, eine Infektion, die bei dem jüngsten, 4 Monate alten Kinde bald eine rasch progrediente Tuberkulose hervorruft. Dieser reichlichen Tuberkuloseinfektion ausgesetzt, erkranken die drei älteren Kinder an Erythema nodosum, ungefähr zur selben Zeit also, da ihre jüngste Schwester ihre Lungenerkrankung bekam. Die Kinder, welche an Erythema nodosum erkrankten, dürften in den Monaten unmittelbar vor Ausbruch dieser Krankheit infiziert worden sein; dies stimmt mit der von Ernberg gemachten Erfahrung überein, dass das Erythema nodosum vorzugsweise bei frischer Infektion mit Tuberkulose vorkommt. Ein analoges Verhältnis lag bei der von André Gendron beschriebenen Epidemie vor.

Diese Familie bestand aus den Eltern, die beide gesund waren, und aus 5 Kindern. Das älteste dieser Kinder litt seit

Juni 1919 an offener Lungentuberkulose. Die 4 anderen Kinder, die früher bei guter Gesundheit gewesen waren, erkrankten Ende Juli 1919 mit 4-tägigen Intervallen an Fieber; drei von ihnen bekamen im Anschlusse daran Erythema nodosum. Der 9 1/2 Jahre alte *Jean* erkrankte nach 2 Tage währenden Allgemeinsymptomen an typischem Erythema nodosum. Er war dann bis zum November gesund, wo er Pleuritis bekam. 4 Tage darauf bekam der 6 1/2 Jahre alte Bruder *Yves* Fieber und einige Tage später Erythema nodosum. Im November wurden im Röntgenbilde Lungenveränderungen konstatiert; Tuberkulinreaktion positiv. Nach weiteren 4 Tagen bekam die 11-jährige Schwester *Bernadette* Erythema nodosum. Tuberkulinreaktion im November positiv. Das jüngste Kind, welches 2 Jahre alt war, bekam 4 Tage nach der Erkrankung *Bernadettes* Fieber und Bronchitissymptome, aber kein Erythema nodosum. Das Kind war nach einer Woche wieder gesund. Im November des gleichen Jahres war die Tuberkulinreaktion positiv.

Es war ganz sicher so, wie der Verf. glaubt, dass alle Kinder schon im Juli 1919, wo sie erkrankten, durch ihren älteren Bruder mit Tuberkulose infiziert waren. Also auch hier Erythema nodosum bei einer recht frischen Tuberkulose.

APPERT beobachtete i. J. 1886 eine grosse Hausepidemie von Erythema nodosum, die er im Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte v. J. 1890 beschrieben hat. Die Familie bestand aus den Eltern und 9 Kindern und bewohnte eine kleine, sehr feuchte Wohnung. 7 der Kinder erkrankten im Laufe einer und derselben Woche und bei 6 von ihnen wurde Erythema nodosum konstatiert. 1.) Ein Knabe von 3 Jahren bekam Erythema nodosum mit Bronchitis und Fieber. Die Krankheit dauerte 3 Wochen lang. 2.) Ein Knabe von 5 Jahren bekam Erythema nodosum, Bronchopneumonie und Pleuritis und lag mit Fieber 5 Wochen lang zu Bette. 3.) Ein Mädchen von 6 Jahren hatte Erythema nodosum, Pneumonie und Pleuritis und ein 6 Wochen dauerndes Fieber. 4.) Ein 11-jähriger Knabe bekam Erythema nodosum und »Typhus«. Die typhösen Symptome bestanden in lange anhaltendem, hohem Fieber, Bronchitis, Milzvergrösserung, Meteorismus ect. Das Fieber blieb 4 Wochen lang bestehen. 5.) Ein 15-jähriger Knabe bekam ebenfalls ein lange anhaltendes Fieber mit Erythema nodosum. 6.) Das jüngste Kind, welches 2 Jahre alt war, erkrankte an Erythema nodosum und Bronchitis. Es war 3 Wochen lang krank. 6 Monate später starb es an tuberkulöser Meningitis. Noch ein weiteres Kind war zu dieser

Zeit krank; es hatte Fieber von dem gleichen Typus wie jenes Kind, welches nach APPERT's Annahme an Erythema nodosum und Typhus litt, zeigte aber niemals Effloreszensen von Erythema nodosum. — Was diese Kinder betrifft, so erfahren wir in APPERT's Bericht nichts von einer tuberkulösen Ansteckungsquelle im Hause, auch nichts von einem Zusammenhang mit Tuberkulose, abgesehen von der Angabe, dass das jüngste Kind an tuberkulöser Meningitis starb.

Man wollte den Wert von APPERT's Hausepidemie verringern, indem man anführte, dass sie so summarisch beschrieben war, dass man nicht beurteilen konnte, ob es sich wirklich um Erythema nodosum gehandelt hatte oder nicht. Im Hinblick auf die anderen hier referierten und einige weitere kleinere Epidemien scheint es mir jedoch, dass man auch die Epidemie APPERT's wahrscheinlich als Erythema nodosum auffassen soll; auf alle Fälle spricht nichts dagegen.

Ich will die Liste der Epidemien von Erythema nodosum nicht vermehren, sondern nur in Kürze eine Beobachtung erwähnen, die von dem Norweger ANDERSEN gemacht wurde. Auf dem 6. Nordischen Kongress für innere Medizin berichtete er über Übertragung von Erythema nodosum innerhalb ein und derselben Familie. Ein Knabe stand im Krankenhause wegen Pleuraempyem in Behandlung und wurde gesund entlassen. Als er nach Hause kam, erkrankte seine Schwester an Erythema nodosum und 8 Tage später wurde auch der eben heimgekommene Bruder von der gleichen Krankheit ergriffen; im unmittelbaren Anschluss an dieselbe bekam er tuberkulöse Meningitis.

Es scheint mir auf Grund dieser Thatsachen festzustehen, dass die Krankheit, welche wir Erythema nodosum nennen, epidemisch auftreten kann, was voraussetzt, dass die Krankheit ein akut kontagiöses Leiden ist. Sowie die Krankheit sich in diesen Fällen präsentierte, kann man keine klinische Verschiedenheit gegenüber den häufigeren sporadischen Fällen von Erythema nodosum nachweisen, und es scheint mir daher wenig Grund für die Annahme zu bestehen, dass es sich bei den sporadischen und bei den epidemischen Fällen um verschiedene Krankheiten handle.[1] Die Ursache, warum die

[1] Es hat nicht an Stimmen gefehlt, welche die Auffassung vertraten, dass das Erythema nodosum nur ein Symptomenkomplex, etwa mit dem Scarlatinaausschlag gleichzustellen sei (BROCQ). Man scheint aber dabei

Krankheit im Gegensatz zu anderen, vor Allem den exanthematischen Krankheiten so selten als Epidemie auftritt, beruht wohl darauf, dass sie sehr wenig kontagiös ist oder darauf, dass sie zu ihrem Auftreten gewisse bestimmte Bedingungen des Organismus erfordert (siehe unten). Abgesehen von der rein klinischen Ähnlichkeit im Krankheitsbilde selbst zwischen diesen epidemischen und den sporadischen Fällen gibt es auch noch eine andere Übereinstimmung zwischen ihnen. Auffallend war ja, wenigstens bei meinen beiden Epidemien und der von Gendron beobachteten, die Tendenz der Kinder, nachher oder im Zusammenhange mit dem Erythema nodosum an verschiedenen tuberkulösen Leiden zu erkranken. Auch bei den anderen hier mitgeteilten Epidemien kamen Ausbrüche von tuberkulöser Meningitis nach der Krankheit vor. Man findet also bei diesen epidemischen Fällen, ebenso wie so oft bei den sporadischen, den gleichen auffallenden Zusammenhang zwischen dieser Krankheit und der Tuberkulose. Im Hinblick darauf halte ich es für höchst wahrscheinlich, dass das Erythema nodosum in seiner sporadischen und in seiner epidemischen Form die gleiche Ätiologie hat.

Was die bei meinen beiden Epidemien vorhandene tuberkulöse Infektion der Kinder betrifft, so scheint es ja, vom Standpunkt derer gesehen, welche das Erythema nodosum zu den tuberkulösen Krankheiten rechnen, recht klar zu sein, wie das Ganze vor sich ging: das Erythema nodosum war nur die erste Äusserung der Tuberkulose bei diesen Kindern. Bei einer solchen Auffassung der Sachlage bleibt es indessen schwer erklärlich, warum die tuberkulöse Infektion bei allen diesen Kindern als Erythema nodosum zu Tage trat und warum sie alle praktisch genommen gleichzeitig erkrankten. Es erscheint merkwürdig, dass die Infektion mit Tuberkulose gerade bei diesen Kindern zu einem Erythema nodosum die Veranlassung gab. Eine Anzahl Verfasser wollte das epidemische Auftreten von Erythema nodosum innerhalb einer

allzuwenig darauf Rücksicht genommen zu haben, dass das Erythema nodosum nicht nur eine lokale Hautkrankheit, sondern eine Allgemeinerkrankung mit recht typischem Verlaufe ist.

und derselben Familie einer familiären (kongenitalen) Disposition zuschreiben. Aber es gibt andere Epidemien, wo es sich nicht um eine solche familiäre Disposition handeln kann; so hat man Epidemien von Erythema nodosum in Schulen oder in Krankenanstalten (Symes), unter den Einwohnern eines Dorfes (Medin), Übertragung von Patient zu Patient in einem Krankenhaus (Moussous) ect. beschrieben. Da das Erythema nodosum so selten ist, mit der Häufigkeit einer tuberkulösen Infektion verglichen, so muss die Ursache seines Auftretens in einer Eigentümlichkeit des Ansteckungsstoffes liegen, dem die Kinder ausgesetzt gewesen sind. Aber wir kennen keine andere Form der Tuberkulose, welche Infektionseigentümlichkeiten sie auch haben mag, die in der Weise auftritt, dass sie einen epidemischen Typus annimmt. Dabei sehe ich natürlich davon ab, dass, wenn eine Kinderpflegerin, die an offener Lungentuberkulose leidet, an einem Säuglingsheim Dienst macht, unter den Säuglingen eine Epidemie von Tuberkulose in verschiedenen Formen auftreten kann. Dagegen können gegebenenfalls gewisse epidemische Krankheiten, z. B. Masern und Keuchhusten, zum Aufflackern eines Tuberkuloseherdes die Veranlassung geben, so dass es durch diese Erkrankungen auch zu einem epidemischen Auftreten beispielsweise von Bronchialdrüsentuberkulose oder von tuberkulöser Meningitis kommen kann. Der Umstand, dass das Erythema nodosum bisweilen in zirkumskripten Epidemien auftritt, spricht, wie ich glaube, dagegen, dass diese Krankheit nur durch das Tuberkulosevirus hervorgerufen wird. Beruht die Krankheit auf Tuberkulose, so muss ausserdem noch ein anderer Faktor vorhanden sein, der bewirkt, dass die Infektion mit Tuberkulose gerade in diesen Fällen und bei diesen Epidemien den Typus eines Erythema nodosum annimmt. Solange das epidemische Auftreten des Erythema nodosum von tuberkuloseätiologischem Standpunkte aus unerklärt ist, bedeutet es, dass man zu weit geht, wenn man zwischen dieser Krankheit und der Tuberkulose ein Gleichheitszeichen setzt.

Aber wenn ich auch die tuberkulöse Natur des Erythema nodosum bestreite, so ist damit noch lange nicht gesagt, dass

ich jeden Zusammenhang zwischen dieser Krankheit und der Tuberkulose leugne. Man scheint die Verschiedenheit dieser beiden Standpunkte nicht scharf genug berücksichtigt zu haben, sondern man hat vielmehr aus dem letzteren positiven Faktum Schlüsse auf die erstere Auffassung gezogen. Es gibt schon genügend zahlreiche Beweise dafür, dass das Erythema nodosum in vielen Fällen in einem gewissen Zusammenhang mit der Tuberkulose stehen kann, — ich will besonders ERNBERG's umfassende Untersuchungen über diese Frage hervorheben — als dass dieser Zusammenhang überhaupt noch debattiert zu werden brauchte. Aber ebenso sicher ist es, dass nicht jeder Fall der Krankheit einen solchen Zusammenhang zeigt. Man kann ja, wenn man will, trotz der klinischen Übereinstimmung der Krankheit in verschiedenen Fällen annehmen, dass mehrere verschiedene ätiologische Faktoren mit im Spiele sind; wie ich oben hervorgehoben habe, hat man jedoch eigentlich nur sehr geringe Veranlassung dies zu tun. Solange wir aber nicht wissen, ob die Krankheit ständig die gleiche ist, die gleiche, wann sie mit der Tuberkulose einen Zusammenhang zeigt und wann sie keinen solchen Zusammenhang hat, müssen wir uns damit begnügen, nur die erstgenannte Kategorie von Fällen zu betrachten, wo ein Zusammenhang unzweifelhaft zu sein scheint, wenn wir feststellen wollen, ob die Beweise, welche dafür vorgebracht wurden, dass dieser Zusammenhang ein Ausschlag für die tuberkulöse Natur der Krankheit sei, verlässlich sind.

Die Gründe, warum man das Erythema nodosum als eine tuberkulöse Krankheit betrachten wollte, sind folgende: Kinder mit Erythema nodosum reagieren beinahe konstant auf Tuberkulin, auf alle Fälle in einer viel grösseren Prozentzahl als Kinder im gleichen Alter im allgemeinen; ferner hat man bei diesen Kindern tuberkulöse Erkrankungen bekannter Art, wie Phlyktänen, Hilustuberkulose, Knochentuberkulose ect. nachgewiesen; dann erkranken Kinder, die Erythema nodosum gehabt haben, entweder im unmittelbaren Anschlusse an diese Krankheit oder in der nächstfolgenden Zeit an Tuberkulose, die auffallend oft maligner Art ist, und schliesslich hat man

in einzelnen Fällen histologisch oder biologisch zeigen können, dass die Hauteffloreszensen von tuberkulöser Natur waren. Die letztgenannte Beobachtung wurde jedoch nur in einigen wenigen Fällen gemacht und dürfte daher nicht allzu schwer zu Gunsten der Auffassung in die Wagschale fallen, dass die Krankheit eine Form der Tuberkulose sei, im Hinblick auf die ausserordentlich zahlreicheren negativen Befunde. Betrachten wir dagegen die übrigen Beobachtungen über den Zusammenhang von Erythema nodosum und Tuberkulose, so finden wir, einerseits, dass die Krankheit auffallend oft bei mit Tuberkulose infizierten Individuen auftritt, andererseits, dass die Kranken nachher auffallend oft mit manifesten Zeichen von Tuberkulose erkranken. Diese Beobachtungen sind so übereinstimmend, dass man es als erwiesen ansehen muss, dass ein *Zusammenhang* zwischen diesen beiden Krankheiten vorhanden sein *kann*.

Was den Umstand betrifft, dass das Erythema nodosum vorzugsweise bei schon mit Tuberkulose infizierten Individuen auftritt, so kann dies nicht als Beweis für die tuberkulöse Natur der Krankheit gelten, da es zu dem gleichen Resultat führen würde, wenn die Tuberkulose die Entstehung des Erythema nodosum in irgendeiner Weise begünstigte. Nimmt man an, dass ein mit Tuberkulose infizierter Organismus dazu prädisponiert wäre, die an und für sich nicht tuberkulöse, aber infektiöse Krankheit Erythema nodosum zu bekommen, so erhält man auch eine ungesuchte Erklärung dafür, dass das Erythema nodosum bei meinen hier angeführten Familien zu einem epidemieartigen Auftreten führte. Denn die Kinder waren hier mit aller Sicherheit mit Tuberkulose infiziert und boten daher einen günstigen Nährboden für das Virus des Erythema nodosum. Das Erythema nodosum wäre also nach dieser Auffassung eine spezifische, akute, kontagiöse, gewöhnlich sehr wenig ansteckende und daher gewöhnlich sporadische, in seltenen Fällen epidemieartig auftretende Krankheit, die vorzugsweise solche Kinder angreift, die mit Tuberkulose infiziert sind. Obgleich Tuberkulöse für die Krankheit prädisponiert sind, so kann sie doch auch bei nicht mit Tuber-

kulose infizierten Individuen auftreten, und so erklärt sich die verschiedene Erfahrung, die man betreffs des Zusammenhanges zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose gemacht hat.

Der Umstand, dass das Erythema nodosum häufig Tuberkulose in der einen oder der anderen Form in seinem Schlepptau hat, bildet eine wenn möglich noch geringere Stütze für die Annahme einer tuberkulösen Natur der Krankheit; man sollte dann ja z. B. Morbilli und Pertussis zu den tuberkulösen Krankheiten rechnen, da beide oft von Tuberkulose gefolgt sind.

Nach dieser meiner Auffassung ist also das Erythema nodosum mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Krankheit sui generis, eine spezifische, akute Infektionskrankheit, die gewöhnlich sporadisch auftritt, da sie zu ihrem Auftreten eine gewisse Prädisposition des Organismus fordert. Diese Prädisposition bildet in den meisten Fällen — aber nicht immer — eine vorausgegangene Infektion mit Tuberkulose, besonders eine ziemlich frische und massive Infektion. Wenn mehrere mit einander in Berührung stehende Menschen (Kinder) auf diese Weise mit Tuberkulose infiziert sind und also das Virus des Erythema nodosum im Organismus dieser Individuen einen günstigen Boden für seine Ansiedlung trifft, so kann die Krankheit bei ihnen zu einem epidemieartigen Auftreten führen, sowie bei den Familien, über die ich hier berichtet habe. Dass das Erythema nodosum so oft von Tuberkulose gefolgt wird, kann darauf beruhen, dass die Krankheit vorzugsweise Kinder betrifft, welche schwer mit Tuberkulose infiziert sind, ausserdem aber ist es wahrscheinlich, dass das Erythema nodosum die Widerstandskraft des Organismus gegen Tuberkulose herabsetzt, so dass ein tuberkulöser Herd neu aufflammt.

Litteraturverzeichnis.

ANDERSEN: Nord. Med. Arkiv. 1919. Abteil. 2. Supplement. Seite 109.
APPERT: Correspondenz-Blatt für Schweizer Ärzte. Bd. 20. 1890.
BROCQ: Bulletin Médical. 1918.
ERNBERG: Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 95. 1921. Seite 1.
GENDRON: Soc. Méd. des Hôpitaux. 1920. Seite 475.
MEDIN: Svenska Läkaresällsk. Förhandl. 1921.
MOUSSOUS: Arch. de Méd. des Enfants. Bd. 4. 1901. Seite 385.
SCHAPIRO: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. Seite 797.
SYMES: The Brit. Journal of Childr. Dis. Bd. 4. 1907. Seite 281.

AUS DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES IM ALLGEMEINEN KINDERHEIME (ALLMÄNNA BARNHUSET) ZU STOCKHOLM.
CHEF: PROF. I. JUNDELL.

Studien über die Diazoreaktion und ihr Verhältnis zur Temperatur und zur Anzahl der Leukocyten bei Masern.

Von

NILS MALMBERG.

Die verhältnismässig grosse Literatur über das Vorhandensein und die Bedeutung der Diazoreaktion, welche seit der ersten Mitteilung EHRLICH's im Jahre 1882 sich hierüber gehäuft hat, hat in erster Hand die Frage über diese Reaktion bei Tuberkulose und Typhus berücksichtigt. In weit geringerem Masse hat man sich mit der Frage nach der Diazoreaktion bei Masern eingehend beschäftigt. Die Erklärung hierzu ist wahrscheinlich in folgenden Umständen zu suchen. Die Masern haben in grossem Ganzen und in der Regel für die daran Erkrankten nicht dieselbe ernste Bedeutung wie Tuberkulose und Typhus. Im Vergleich zu der grossen Morbidität bei Masern werden die daran Erkrankten nicht oft in Krankenhäusern behandelt und also nicht oft klinisch so eingehend beobachtet; in den Fällen, wo man klinische Studien hat ausführen können, sind diese auf andere und praktisch wichtigere Fragen eingerichtet worden, betreffs Etiologie, Inkubationszeit, Blutveränderungen, Therapie und so weiter. Die grosse Bedeutung, welche dem Erscheinen der Diazoreaktion zukommt bei Tuberkulose hinsichtlich der Prognose und bei Typhus hinsichtlich der Diagnose, fehlt bei Masern. Schon früh fand man betreffs der Diazoreaktion bei Masern, dass dieselbe kein Frühsymptom war, das zu Frühdiagnose verhelfen könne, und

dass das Vorhandensein der Reaktion und ihre Stärke keine Bedeutung für die Prognose im Spezialfalle hatten. Die Erkenntnis dieser Tatsachen scheint in gewissem Masse das Interesse für eingehendere Untersuchungen über die Diazoreaktion bei Masern abgestumpft zu haben.

Liest man einige von den gewöhnlichen Hand- und Lehrbüchern über das Vorkommen von einer Diazoreaktion bei Masern, findet man die Angaben, dass die Reaktion »häufig« (Pfaundler und Schlossmann), »fast stets schon in Beginne des Eruptionsstadiums« (Mohr und Staehelin), »bei etwas 70 % der Masernfälle« (Matthes) auftritt; dass man sie »immer positiv« (Aaser, Lärobok i intern medicin), »Mehrheitlig zur Zeit der Florition« (Fehr) findet. Eine Ausnahme von dieser geläufigen Auffassung hinsichtlich des sehr gewöhnlichen Erscheinens der Diazoreaktion bei Masern bildet die Darstellung Salges in dieser Frage, in dem bekannten Handbuch von Kraus und Brugsch. Bei einer Epidemie in Freiburg wurde positive Diazoreaktion gefunden in weniger als 10 % aller untersuchten Fälle, die etwas mehr als die Zahl von 100 erreichten.

Die Angaben der Spezialliteratur auf diesem Gebiete zeigen im Allgemeinen, dass die Diazoreaktion bei Masern in einem sehr grossen Prozent der Fälle, circa 70—100 %, nachgewiesen werden kann, und dass dieselbe erst mit dem Erscheinen des Exanthems auftritt (Literatur bei Kephallinos, Müller). Nissen fand, dass die Reaktion am öftesten gleichzeitig mit dem Exanthem, zuweilen ein bis zwei Tage früher erscheint; die Reaktion dauerte 3 bis 8 Tage, durchschnittlich 5 Tage, und verschwand kurz vor dem Aufhören des Fiebers. Dieselbe Auffassung über das frühe Erscheinen der Reaktion äussert Aaser, der sogar angiebt, dass positive Reaktion gleichzeitig mit den Koplik'schen Flecken, also schon im Prodromalstadium erscheint. — Die Erfahrungen von der Epidemie in Freiburg 1912 sind ausser von Salge auch von Frankenstein eingehend behandelt worden.

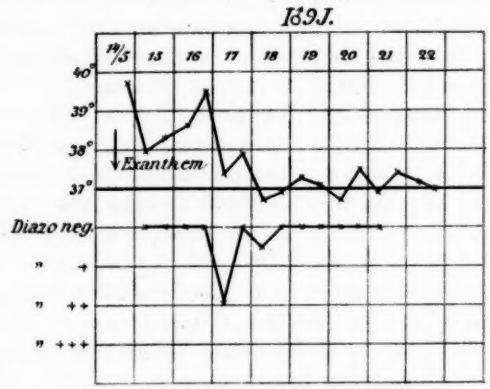
Aus obigem geht hervor, dass die Angaben hinsichtlich der Frequenz der Diazoreaktion bei Masern recht wechselnd

sind, so wie auch die Erfahrungen hinsichtlich des Zeitpunktes für das Erscheinen der Reaktion. Wenn ich hier noch einmal die Aufmerksamkeit auf diesen Gegenstand richte, so geschieht dies, — ausser in der Absicht mit einer, wenn auch relativ kleinen Untersuchungsserie weitere zahlenmässige Beiträge zur Kenntnis der vorliegenden Fragen zu liefern —, weil meine Untersuchungen ein Resultat ergeben haben, das hinsichtlich des Zeitpunktes für das Erscheinen der Diazoreaktion von gewissen Angaben, beispielsweise NISSEN's und AASER's abweichen, und weil ich einige interessante früher in der Literatur nicht hinreichend gewürdigte Beobachtungen gemacht habe hinsichtlich des Verhältnisses der Diazoreaktion zur Temperatur, sowie hinsichtlich des Verhaltens dieser Reaktion zur Leukocytenzahl, welch letzterer Umstand, soweit mir bekannt ist, bisher nicht bei Masern studiert worden ist.

Untersuchungen von SVARTZ, im Jahre 1916 angefangen, hinsichtlich eines möglichen näheren Zusammenhanges zwischen positiver Diazoreaktion und Anzahl der weissen Blutkörperchen bei den verschiedenen Krankheiten, bei welchen diese Reaktion überhaupt nachgewiesen worden ist, und zwar derart, dass eine Senkung der Blutkörperchenzahl von positiver Diazoreaktion begleitet ist, und dass eine Erhöhung dieser Zahl mit Verschwinden der Reaktion vereinigt ist, gaben mir Veranlassung, die Verhältnisse bei Masern auch aus diesem Gesichtspunkte aus zu prüfen.

Die Untersuchungen, über welche nachstehend berichtet wird, wurden in allgemeinem Kinderheime (Allmänna barnhuset) in Stockholm an aufgenommenen Kindern und Ammen bei zwei Masernepidemien in den Jahren 1919—1921 ausgeführt. Sobald die aller ersten Zeichen von Exanthem sich eingestellt hatten, in einigen Fällen schon zuvor, wurde der Harn untersucht, in der Regel 2 mal in 24 Stunden, mit Rücksicht auf das Vorkommen einer Diazoreaktion. Dabei wurden immer frische Reagentien benutzt, und für positive Reaktion wurde immer gefordert klare und deutliche rote Farbe der Flüssigkeit und weisser oder schwachroter Schaum (+); bei geringster Nüance der Flüssigkeit und des Schaumes nach gelbbraun

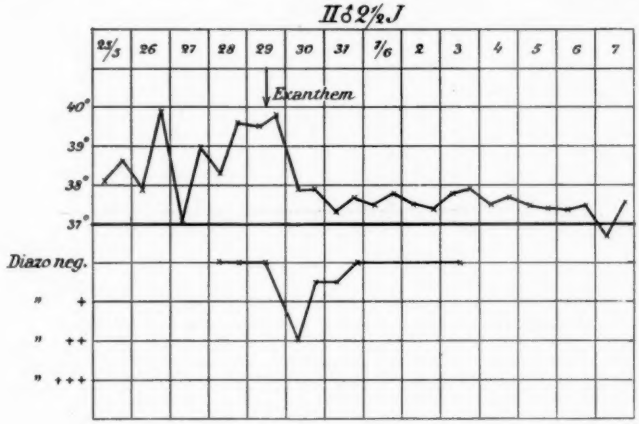
oder braun, wurde die Reaktion als negativ bezeichnet. Eine Reaktion mit stark roter Flüssigkeit und dunkelrotem Schaum wurde mit + + + und die Zwischenformen mit + + bezeichnet. Gleichzeitig wurden, in dem Masse es mir möglich war, tägliche Zählungen von der Zahl der weissen Blutkörperchen vorgenommen, und zwar wurden diese Zählungen in den verschiedenen Tagen zur selben Stunde gemacht. Immer wurden zwei Zählungen ausgeführt, wonach der Mittelwert als Blutkörperchenzahl notiert wurde. Die Zählungen wurden mit Bürkers Apparat gemacht, wobei Quadrate in nicht parallelen Diagonalen für die Rechnung ausgewählt wurden.



Die Zahl der beobachteten Fälle ist 33, im Alter 2—26 Jahre. Von diesen waren nur 2 Fälle über 20 Jahre; die meisten waren zwischen 3 und 10 Jahre alt. Die Untersuchung über das Vorhandensein der Diazoreaktion umfassen sämtliche 33 Fälle; hinsichtlich der Frage über den Zeitpunkt für das Erscheinen der Reaktion bei Masern konnte eine solche Bestimmung in 20 Fällen ausgeführt werden. Untersuchungen sowohl die Blutkörperchenzahl als das Erscheinen der Diazoreaktion betreffend wurden in 21 Fällen ausgeführt. In beistehenden Kurven über einige von den meist typischen Fällen ist teils der Temperaturverlauf, teils der Tag für das

Erscheinen des Exanthems, teils das Vorkommen und die Intensität der Diazoreaktion und ausserdem in einigen Kurven auch die Variationen der Leukocytenzahlen dargestellt.

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass eine positive Diazoreaktion in 24 von den 33 Fällen, also in 73 %, vorgefunden wurde. Dies Ergebnis stimmt gut überein mit zum Beispiel der oben angegebenen Ziffer MATTHES'. Die Dauerhaftigkeit dieser positiven Reaktion zeigte sich sehr wechselnd, von bis 8 Tagen bis hinab zu circa 12 Stunden. In der Re-

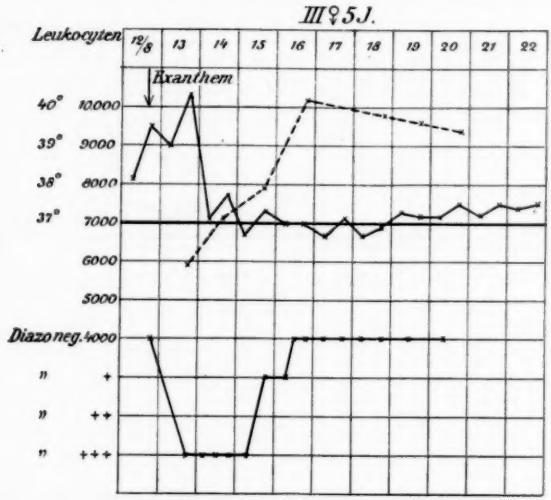


gel blieb die Reaktion positiv 3 bis 4 Tage. Im Stadium der positiven Diazoreaktion wurde beobachtet, dass eine einzelne oder zuweilen mehrere Proben negativ ausfallen konnten, sowie dass von Proben welche in 4- bis 5-stündigen Intervallen genommen wurden, die eine positiv, die andere negativ ausfallen konnte. Von Morgen- und Abendproben hat die eine sehr stark positiv (+ + +), die andere negativ sein können. Ein mehr regelmässiger Unterschied in der Stärke der Reaktion im Tages- und Nachtharn, wie einige Verfasser es zu finden geglaubt haben, konnte in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Zeitpunktes für das Erscheinen der Reaktion bei Masern konnte eine solche Bestimmung in 20 Fällen gemacht werden.

In 2 Fällen war die Reaktion pos. am 1sten Tage des Exanthems.
» 7 » » » » » » 2ten » » »
» 6 » » » » » » 3ten » » »
» 5 » » » » » » 4ten » » »

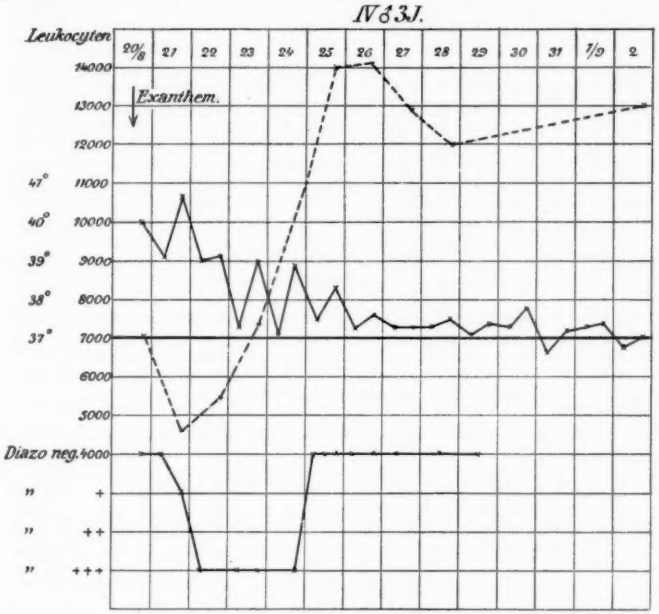
Wie hier zu sehen ist, trat die Diazoreaktion nur in 2



Fällen von 20 gleichzeitig mit dem Exanthem auf; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle später, in nicht weniger als 5 Fällen am 4ten Exanthemtage. In keinem Falle war die Reaktion vor dem Ausbruch des Exanthems vorhanden, ein Ergebnis also, welches wesentlich von den oben besprochenen Erfahrungen Nissen's und Aaser's abweichen.

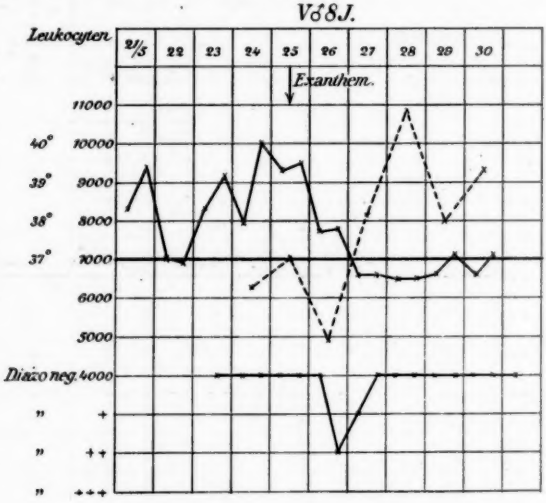
Das Erscheinen der Diazoreaktion ist in gewissen Fällen hinsichtlich der Zeit mit der Zeit für den Temperaturabfall zusammengefallen; dies wurde speziell beobachtet in den Fäl-

len, wo die positive Reaktion sehr kurzdauernd, 12 bis 24 Stunden, war. (Siehe Kurve I—II). In anderen Fällen war es auffallend, dass die grösste Intensität der Reaktion gleichzeitig mit der Krise erreicht wurde. Ähnliche Beobachtungen, welche möglicherweise als ein Ausdruck dafür deutet werden können, dass die Bedingungen für die Entstehung einer po-



sitiven Reaktion zur Zeit für den Temperaturabfall am grössten sind, hat der Verfasser erwähnt gefunden, wenn auch in anderer Form, nur von Ehrlich. Dieser fand nämlich, dass die Diazoreaktion, auch wenn dieselbe im Eruptions- und Floritionsstadium negativ war, doch so gut wie konstant in den ersten Tagen des Desquamationsstadiums vorhanden war. In einer Mitteilung von Trumpy 1913 über eine Masernepidemie werden zwei Kurven wiedergegeben, welche teils den Tem-

peraturverlauf, teils die Intensität der Diazoreaktion angeben. Man findet hier interessanterweise, dass die stärksten Reaktionen in beiden Fällen beim Temperaturabfall auftreten, ein Umstand auf dem *Trumpy* selbst nicht hinzeigt. Die Reaktion hält in nicht so wenigen Fällen während 1—3 fieberfreie (< 37,6° C.) Tage an, ein bemerkenswerter Umstand, weil man gewöhnlich das Vorhandensein der Diazoreaktion mit recht erhöhter Temperatur verbindet; siehe Kurve III.



Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von positiver Diazoreaktion und deren Verschwinden einem relativ niederen Werte der weissen Blutkörperchenzahl resp. einer Steigerung in dieser Zahl entspricht; ebenso konnte bei eintretender positiven Reaktion eine Senkung der Leukocytenzahl nachgewiesen werden. Diese Wechselungen, in 16 Fällen nachgewiesen, waren hinsichtlich der Zeit auffallend parallel, siehe Kurven III—V. — Dagegen geht es aus 5 Fällen hervor, dass eine absolut genommene kleine Zahl von Leukocyten nicht notwendig immer von positiver Diazoreak-

tion begleitet ist. Aus gewissen Fällen zu beurteilen geht es ausserdem hervor, dass man bei positiver Reaktion nicht immer eine absolut genommene niedere Leukocytenzahl erwarten kann, in jedem Falle aber eine in Verhältnis zur Temperatur oder in Vergleich mit einem vorherbefindlichen Wert geringe, resp. erniedrigte Anzahl weisser Blutkörperchen. In keinem einzigen Falle war positive Diazoreaktion und eine absolut genommen erhöhte Blutkörperchenzahl vorhanden.

Dieser Parallelismus in den Schwankungen einerseits betreffs der Leukocytenzahl und andererseits betreffs des Erscheinens und Schwindens der Diazoreaktion, der hier bei Masern nachgewiesen ist, hat der Verfasser auch in einigen untersuchten Fällen von Tuberkulose und Pneumonie gefunden. Unabhängig von einander haben Zaliew und Svartz dasselbe bei Typhus, Tuberkulose und Influenza epidemica nachgewiesen. Dieser Parallelismus könnte laut den genannten Verfassern möglicherweise als ein Ausdruck für einen näheren Zusammenhang zwischen diesen Symptomen gedeutet werden, und zwar so, dass die Senkung der Leukocytenzahl resp. eine dauernde Leukopenie auf einem Zerfall von weissen Blutkörperchen beruhe, wobei diejenigen Stoffe eiweissartiger Natur, oxyproteinsäuren (Bondzynski), Urokromogen (Weiss) gebildet werden mögen, von welchen man annimmt, dass sie die positive Diazoreaktion im Harn veranlassen. Wenn dieser pathologischer Zerfall aufhöre, schwinde auch die Diazoreaktion.

Trotz zahlreicher Versuche von Geissler, von den oben genannten Untersuchern und teilweise auch von mir selbst, hat es sich als unmöglich erwiesen die Diazoreaktion in Blutserum oder in Eiter, event. mit Typhusbazillen versetzt, nachzuweisen (Geissler gibt doch an, dass er in zerfallendem Eiter und in Pyelitisharn positive Reaktion gefunden hat). Da ausserdem die von Zaliew beobachtete Steigerung in der Zahl zerfallender Blutkörperchen in Ausstrichpräparaten vom Blute bei Kranken mit positiver Diazoreaktion von anderen Untersuchern nicht ganz bestätigt worden ist, muss die Annahme von einer Leukocytolyse als Ursache für die

Diazoreaktion gegenwärtig nicht als bewiesen angesehen werden. — Der bei Leukämie nach Röntgenbestrahlung entstehende Leukocytenzerfall wird offenbar in der Regel nicht von positiver Diazoreaktion begleitet. — Indessen scheint eine Beobachtung von Hecker in diesem Zusammenhang von Interesse zu sein. In seiner Arbeit über das Leukocytenbild im Prodromalstadium der Masern findet man in einigen Kurven Angaben über die Prozentzahl sogenannter Zerfallsformen im Blute. Hecker selbst sagt hierüber: »Eine diagnostische Bedeutung kommt den Zerfallszellen vorderhand noch nicht zu«. Besieht man sich aber diese Ziffern von dem oben genannten Gesichtspunkt aus, findet man interessanterweise, dass Hecker — gleichzeitig mit dem Temperaturabfall, also zu einer Zeit, wo die grösste Intensität der Diazoreaktion laut dieser Untersuchungsserie zu erwarten ist — in ein paar Fällen eine Prozentzahl Zerfallsformen fand, welche 2 bis 5 mal grösser ist als die Durchschnittszahl für die Fiebertage.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Gleichzeitigkeit in den Schwankungen der Leukocytenzahl und der Diazoreaktion kann man sich so denken, dass ein schädliches Agens von toxischer Natur gleichzeitig auf das Knochenmarkgewebe paralysierend und auf den endogenen Eiweisszerfall steigernd wirkt. Die Wirkung auf das Markgewebe kann man sich entweder so denken, dass die normale Ausschwemmung von Leukocyten ins Blut gehindert wird, oder so dass die Neubildung von solchen aufhört, event. eine Kombination von beiden diesen Faktoren. — Durch Zerfall des Körpereiweisses wird die Entstehung der spezifischen Stoffe ermöglicht, die event. erst in den Nieren (Weiss) zu den Muttersubstanzen für die Diazoreaktion umgebildet werden. Die Beobachtung speziell bei Masern über diese sehr schnellen Schwankungen, von niedriger Leukocytenzahl und stark positiver Diazoreaktion zu relativ hoher Leukocytenzahl und vollständig negativer Harnreaktion, kann möglicherweise in gewissem Masse mehr zum Vorteil für die letztgenannte Erklärungsweise sprechen. Die eben genannte Anschauungsweise über die Pathogenese steht auch in Übereinstimmung

mit derjenigen allgemeinen Auffassung hinsichtlich der Entstehung der Leukopenie, welche in der Leukopenie einen Effekt von einer durch Toxine verursachten paralytischen, event. destruirenden Einwirkung auf das Markgewebe sieht (Nægeli, Türk u. a. m.).

Dass ein gewisser, mehr als früher angenommener, näherer Zusammenhang zwischen Leukocytenzahl im Blute und Vorhandensein von Diazoreaktion im Harn existiert, ist allenfalls in hohem Grade wahrscheinlich auf Grund des bei Typhus und Morbilli nachgewiesenen in zeitlicher Hinsicht sehr auffallenden Parallelismus von oben angeführter Art, welcher Parallelismus ausserdem wahrscheinlich bei Verschiedenen Krankheiten, wo positive Diazoreaktion auftritt, generell nachgewiesen werden kann.

Zusammenfassung.

1. Positive Diazoreaktion wurde in 73 % von Masernfällen nachgewiesen. Die Dauer der Reaktion schwankte zwischen ½ bis 8 Tagen.

2. Positive Diazoreaktion trat in der Regel 2 bis 4 Tage nach Ausbruch des Exanthems auf, in sehr wenigen Fällen gleichzeitig mit, niemals vor dem Exanthem.

3. Der Zeitpunkt für das Auftreten der Diazoreaktion, event. für ihre grösste Intensität, fiel in der Regel mit der Zeit für den Temperaturabfall zusammen. Positive Reaktion gleichzeitig mit afebriler Temperatur wurde recht oft beobachtet.

4. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Leukocytenzahl im Blute einerseits und Diazoreaktion andererseits konnte in den untersuchten Fällen nachgewiesen werden, und zwar so, dass eine Senkung der Leukocytenzahl resp. ein niederer Wert derselben in der Regel mit positiver Reaktion verbunden war, und dass eine Steigerung der Leukocytenzahl in zeitlicher Hinsicht sehr genau mit Schwinden der Diazoreaktion zusammenfiel.

Literaturverzeichnis.

AASER: Lärobok i intern medicin. Bd. I, 1919.

EHRLICH: Über eine neue Harnprobe. Zeitschr. f. klin. Med. V, 1882.

——: Über eine neue Harnprobe. Char. Ann., VIII, 1883.

FRANKENSTEIN: Beiträge zur Masernerkrankung aus der Freiburger Masernepidemie im Jahre 1912. Ref. Arch. f. Kinderheilk. LXIV: 1915.

GEISSLER: Zur Frage über das Wesen der Diazoreaktion. Wratsch, 1898.

HECKER: Cytologische und Klinische Beobachtungen während der Maserninkubation. Zeitschr. f. Kinderheilkunde. II: 1911.

HUBER: Die Ehrlich'sche Diazoreaktion. Inaug.-Diss. Stuttgart 1909.

KEPHALLINOS: Über das Vorkommen der Ehrlich'schen Diazoreaktion bei Kinderkrankheiten. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

MATTHES: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1921.

MÜLLER: Beobachtungen über Koplikssche Flecke, Diazoreaktion und Fieber bei Masern. München. med. Wochenschr. 1904.

NÆGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919.

NISSEN: Über die Diazoreaktion und ihre diagnostische und prognostische Bedeutung am Krankenbette des Kindes. Jahrb. f. Kinderheilk. XXXVIII: 1894.

SVARTZ: Om diazoreaktionen och dess förhållande till leukocytantalet i blodet. Hygiea 1922.

TRUMPY: Iagttagelser under en mæslingeepidemi. Tidskr. for Den Norske Lægeforening. 1913.

TÜRK: Klinische Hæmatologie. 1912.

WEISS: Die Farbstoffanalyse des Harnes. II. Biochem. Zeitschrift. CXII: 1920.

ZALIEW: Über den Zusammenhang zwischen der Diazoreaktion des Harns und dem Zerfall der weissen Blutkörperchen beim Abdominaltyphus. Inaug.-Diss. S:t Petersburg 1900.

1c.5
ac2

ACTA PÆDIATRICA

NOV 2 1922

UNIVERSITY OF ILLINOIS
LIBRARY
CHICAGO, ILL.

REDACTORES:

C. E. BLOCH
KÖBENHAVN

AXEL JOHANNESSEN
KRISTIANIA

I. JUNDELL
STOCKHOLM

A. LICHTENSTEIN
STOCKHOLM

CARL LOOFT
BERGEN

E. LÖVEGREN
HELSINGFORS

S. MONRAD
KÖBENHAVN

ARVO YLPPÖ
HELSINGFORS

Vol. II. Fasc. 2
16: XII. 1922

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1922

Dup. U. of C.

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL

3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

Acta pædiatrica hava till uppgift att möjliggöra, att de nordiska ländernas produktion inom pediatrikens område må framträda inför utlandet som ett samlat helt i stället för att, som förut varit fallet, spridas bland massan av publikationer i utländska tidskrifter. Vilken betydelse ett dylikt samfällt uppträdande har för de nordiska ländernas kultur, inses lätt.

Arbetena böra ej överskrida 50 trycksidor och skola helst avslutas med en kortfattad resumé. De tryckas på engelska, franska eller tyska efter författarens eget val. Varje häfte omfattar omkr. 6 tryckark, och 4 häften utgöra ett band. Häftena utgivas, så snart de för dem bestämda uppsatserna hunnit tryckas. Manuskript från de nordiska länderna insändas till resp. länders redaktörer. Prenumeration sker hos utgivaren. Pris 25 svenska kr. per band.

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 25 Swedish crowns or 30 shillings or 6 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 25 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journeaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 25: —.

EXCHANGE
UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY
SEP 6 '35

FROM THE CHILDREN'S CLINIC OF KAROLINSKA INSTITUTET, ALLMÄNNA BARNHUSET, STOCKHOLM. DIRECTOR: PROFESSOR I. JUNDELL.

A Comparison between the Medicinal-dietetic Treatment and Light Treatment in Rachitis.

By

I. JUNDELL.

The treatment of rachitis has up till quite lately been considered a difficult and rather thankless task. The methods used until recently in treating the disease had indeed little, uncertain or slow effect. In 1919, however, two methods for the rachitis treatment were introduced, which surely have a different and higher merit than earlier methods. One of these is the one I have expounded[1], of treating rachitis with relative inanition, and in all more pronounced cases also with the phosphorus cod-liver oil used since KASSOWITZ. The other method is that of HULDSCHINSKY[2], treating rachitis with ultraviolet radiation from a quartz lamp.

We have here to do with two completely different methods for treating the rachitis, and the starting-points which led to the introduction of the two methods were also quite different. I took as my ground the well-known experience that rachitis most often appears in children who have been overfed, further the numerous observations made by me

[1] Communication before the Association of Swedish Physicians, Sept. 23th, 1919. — Hygiea 1921. — Acta pædiatrica, Vol. I, Fasc. 4, 1922.

[2] Deutsche med. Wochenschr. 1919. — Zeitschr. für orthopäd Chirurgie, Bd. 39, 1920. — Die Ultraviolett-Therapie der Rachitis. 1921.

that children who for some reason or other have been quantitatively insufficiently nurtured hardly ever show rachitis, but often on the contrary an obviously firm and well developed skeleton. HULDSCHINSKY started from the well-known observation that the most numerous and most severe cases of rachitis appear during the late winter and spring, whereas the number of cases and their intensity are considerably less in the late summer and autumn, and finally the recognized circumstance that dark dwellings and a life indoors forward the genesis of rachitis, while being much in the open air and sunshine has a preventive effect and a healing influence if the disease is already present. HULDSCHINSKY believed these observations to prove that the sun, and more specially its ultra-violet rays, possessed the power of preventing, or as the case might be, healing the rachitis. As an easily accessible source of getting ultra-violet rays, HULDSCHINSKY has used the quartz lamp (mercury-vapour lamp).

Naturally it has been of interest to me to compare the value of these two methods, this also because each of them might have its particular advantages or drawbacks. During the current year I have therefore carried out a series of comparative experiments on pronounced cases of rachitis with the medicinal-dietetic method indicated by me, as well as with HULDSCHINSKY's radiation treatment. In these experiments I proceed thus, that the cases, in the order of their admittance to the Asylum (Allmänna Barnhuset), were treated either medicinally-dietetically or with quartz lamp, or else—for reasons which will be given below—at the same time dietetically as well as with quartz lamp.

I consider it superfluous here to go into details regarding the manner of proceeding either in my medicinal-dietetic method or in HULDSCHINSKY's radiation method. Instead I refer, with regard to the proceedings in the two methods of treatment, to my own and HULDSCHINSKY's works quoted above. I only want to emphasize the fact that in the various cases I have proceeded exactly in accordance with the directions given in these writings. Only in one respect I have

departed from them, in so far as in all cases treated with reduced nutriment and cod-liver oil, I have also given phosphate of calcium. The reason for this was that one of the first cases (Case No. 18, see below) treated with greatly reduced dietary and phosphorus cod-liver oil showed, in the Roentgen examination after some time of treatment, a deterioration in the rachitic osteochondral process. I supposed that the reason for this might possibly be that the child had too little calcium in the *reduced* food, and I was strengthened in my belief by the fact that a speedy and great improvement, roentgenologically demonstrable, set in after the administering of phosphate of calcium, without any other change being made in the treatment. The matter in question is thus an observation which had already been made earlier by SCHLOSS[1], FINKELSTEIN[2] and others. Besides the phosphorus cod-liver oil (pro die 4 teaspoonfuls of cod-liver oil with 1/4 mgm of phosphorus in each) 5 gr. phosphas calcicus tribas. puriss. were generally given pro die.

The entire material on which the present account is based consists of 21 cases. These have been observed both clinically and roentgenologically for such a long time that it has been possible to form a sure opinion on the course of the process. Such cases as had to be discharged from the clinic after too short a time of observation, I have not included. As the institution does not possess a Roentgen laboratory of its own and the economical side has also had to be taken into consideration, the Roentgen examinations have as a rule not been made oftener than once a month, but generally they have not been made less often.

I classify the following cases in four series. Series I comprises 6 cases treated with reduced dietary, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium. Series II comprises 6 cases treated only with quartz lamp according to HULDSCHINSKY. The dietary in some of these 6 cases was the

[1] Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 79. 1914.

[2] Lehrbuch. 2. Auflage.

ordinary one used by us in the Asylum for children (Allmänna Barnhuset) in the respective ages (*Cf.* my paper: Mixed diet during the first year of life. Acta pædiatrica. Vol. I, fasc. 2, 1921). In 4 of the 6 cases particularly plentiful quantities of food were given, this because it seemed to me specially desirable to try the effect of the radiation treatment also with ample nutrition. The method of treatment with reduced dietary which seems specially indicated for rachitis in overfed children, may evidently sometimes be counterindicated, namely if the child suffers, besides from rachitis, also from some other disease which makes it desirable to nourish the child normally or even still more plentifully, for instance if the child suffers from rachitis together with active or inactive tuberculosis. Under such circumstances one would wish to be able to have recourse to a method for treating the rachitis, which at the same time would allow normal or still ampler supply of nourishment. The value of the radiation treatment ought therefore to be tried also with plenteous diet.

Series III comprises 5 cases which have been treated at the same time medicinally-dietetically (*i. e.* with reduced dietary, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium) and with quartz lamp. The reason why I tried this double treatment was naturally that I wished to find out, whether a combination of the two methods of treatment might possibly lead to a summation of the healing effect of each method and thus eventually to a rapid healing of the rachitis.

Series IV comprises 4 cases which are apt to illustrate several circumstances in the question here discussed.

Before I pass on to an account of the cases, I will now only add that the Roentgen examinations are made either in the Roentgen department of the Serafimerlasarettet (chief: Prof. Gösta Forssell) or in that of the Sabbatsberg Hospital (chief: Doktor M. Simon). The Roentgen reports are rendered verbatim. If anything has been added beyond the written reports which have been handed over to me with the photographs, this is given in brackets and quoted after a roentgenologist who has again examined the plates. In taking down

the clinical status, after the first clinical examination, the examinations were made before I had read through the description of the last status, generally taken down a month earlier. Moreover, I always let one of my assistant physicians, or both of them, take part in my judgment of the status of the skeleton on the different occasions. All this in order as far as possible to escape subjective misjudging.

Report of cases.

Series I, comprising 6 cases, which have been treated with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium.

Case 1.

S. Å. N., (1922/84) born $^{2}/_{10}$ 1921, weight at birth unknown, admitted to the hospital ward $^{17}/_{2}$ 1922. Fed at the breast during 1 week, afterwards by bottle (during 3 $^{1}/_{2}$ months butter-flour mixture).

Status at the admission: Weight 7,370 gr. The large fontanel three finger-tips broad. The sagittal suture not quite closed. The back of the head for the most part soft. Trace of rosary. No bulging of the epiphyses.

$^{22}/_{2}$. The large fontanel 2 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad, with soft edges. Neighbouring suture parts soft. The sagittal suture soft for the breadth of one finger on the crown of the head, firmer towards the back. The back of the head somewhat soft for the breadth of about 2 fingers along the lambdoidal sutures, yet the softness is not of the most intense kind. Bulging of the epiphyses and rosary hardly above the normal.

$^{4}/_{3}$. An eclamptic attack of short duration. K. O. C. $<$ 3. M. A.

Treatment, begun $^{5}/_{3}$: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium.

$^{17}/_{3}$. Weight 6,850 gr. *Roentgen:* The ulna and the radius show a distinct increase of width in their lower ends with a dense end-zone 1—3 mm. wide, rather sharply outlined towards the soft parts below. The lower ends of the tibia and the fibula show a minimum increase in width and only a trace of denser end-zone, but a sharp boundary line towards the soft parts. No general decalcification of the bones.

$^{19}/_{4}$. Weight 6,930 gr. *Roentgen:* The lower end of the radius and the ulna now show a considerably denser peripheric calcification zone, sharply outlined peripherically. The parallel stripes visible on the plate within the calcification zone are evidently not due to calcification zones in different ages, but to the fact that the volar and the dorsal edges of the lower radius end have been projected somewhat separated. The nucleus in the capitatum considerably larger than before. The hamatum nucleus which earlier was hardly calciferous has now a diameter of 3 mm., very calciferous.

$^{28}/_{4}$. The large fontanel 2 finger-tips broad, with soft edges. The neighbouring suture parts soft. In the lambdoidal suture on each side a trace of softness large as a finger's end. The sagittal suture not quite firm in the back parts. Bulging of the epiphyses hardly more than normal. No rosary.

Summary: After 6 weeks' treatment with reduced dietary, cod-liver oil and phosphate of calcium considerable improvement of the rachitis both clinically and in the Roentgen picture.

$^{5}/_{5}$—$^{8}/_{5}$. Weight ($^{5}/_{5}$) 6,930 gr. The large fontanel 2 finger-tips broad, with somewhat soft edges. The sagittal suture firm. The rest of the head everywhere firm. Bulging of the epiphyses and rosary not above the normal. *Roentgen:* The calcification zones show a further increase in width. Otherwise no certain difference since last time.

Summary: After 8 weeks' treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium, clinically healed rachitis, the Roentgen picture showing bone changes which are steadily healing.

Case 2.

I. S. (1922/170), born $^{6}/_{7}$ 1920, weight at birth unknown; admitted to the hospital ward $^{29}/_{3}$ 1922. Suffered from extreme idiocy. Unable to sit upright, walk or speak. Was blind and microcephalous. Head circumference only 38 cm.

Status at the admission: Weight 6,500 gr. Very intense rachitis with excessive bulging of the epiphyses, large rosary and very considerably deformed thorax, which also seems very soft and yielding in the breathing. The spine as a whole strongly kyphotic with a scoliosis convex to the left. Both legs convex forwards. On the right tibia a considerable callus, on both claviculae bulgings as big as hazel-nuts (fractures? deformities?). *Roentgen:* Just above the middle of the ulna a fracture with callus formation. The ends of the fragments seem sharpened and atrophic. The lower

ends of the radius and the ulna show cup-shaped bulgings with indefinite boundary lines towards the osteoid tissue and only with a minimum trace of calcification zone close by the outline.

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium.

$^{11}/_{5}$. Weight 7,050 gr. *Roentgen:* The lower ends of the radius and ulna diaphyses now show 2 calcareous bands, one by the lower outline, the other a few mms higher up. The distance from the centre of the radius epiphysis-nucleus to the lower outline of the diaphysis was in the earlier photograph well above 7 mm. and is now 5 mm. (decrease in thickness of the osteoid tissue?). The upper calcareous band probably corresponds to the compact stripe visible in the earlier photograph which then bounded the diaphysis peripherically. The lower epiphysis of the radius shows a considerably increased development.

$^{14}/_{6}$. Weight 7,100 gr. *Roentgen:* The calcification zone peripherically in the diaphysis is now a little broader and more even than last time.

$^{18}/_{7}$. Weight 7,700 gr. Turgor and tonus considerably improved. Thorax of better shape. The kyphosis lessened. The legs are kept straight. The bulgings of the epiphyses large, yet they seem smaller than at the admission. Large rosary. *Roentgen:* No certain difference with regard to the calcification band peripherically. Close above a narrower band appears, which is found more distinctly marked in the earlier photograph (mark of a previous period of improvement). The fracture of the ulna healed, with some callus.

Summary: After 3 $^{1}/_{2}$ months' treatment with moderately reduced diet, cod-liver oil and calcium, clinical improvement of an unusually severe rachitis. Clinically, there was possibly some improvement in the degree of the epiphysial bulgings. Roentgenologically, considerable improvement of the rachitic changes of the epiphyses after 1 month, after 2 months continued improvement, after still 1 month (with rapid rising of the weight) not continued improvement.

Case 3.

E. H. E. C., (1922/187), born $^{18}/_{2}$ 1921, weight at birth 2,215 gr.; admitted to the hospital ward $^{5}/_{4}$ 1922. Fed at the breast 1 month, afterwards by bottle.

Status at the admission: Flesh about normal, but somewhat flaccid. Weight 8,400 gr. Parietal and frontal tubera protruding. The large fontanel fully 2 finger-tips broad; its edges soft; neigh-

bouring suture parts soft. The front parts of the sagittal suture soft. Fingerwide softnesses along the lambdoidal sutures, most pronounced in front. The softnesses continue towards the eyes. Rather intense bulging of the epiphyses. Moderate rosary. *Roentgen:* The epiphysis lines broader than usual, uneven; trace of cup-shaped hollow. (Distinct rachitic changes.)

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium.

$^{8}/_{5}$—$^{12}/_{5}$. Weight 8,500 gr. The head square in shape. The large fontanel 1 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad with fairly firm edges. The sagittal suture in front nearly firm, behind perfectly firm. Trace of softness in spots large as a finger-tip yielding to firm pressure at the back of the head. *Roentgen:* The ossification zones broader than before. The lime quantity considerably increased, but the outlines more uneven than in the last examination. Slight periostal deposit has developed, especially on the ulna.

Summary: After one month's treatment with reduced dietary, cod-liver oil and phosphate of calcium, clinically a considerable improvement of the rachitis. Also roentgenological improvement.

$^{16}/_{6}$. Weight 8,550 gr. The large fontanel a little more than a finger-tip broad with quite firm edges. The rest of the head quite firm without traces of softness. Bulging of the epiphyses slightly more than normal. No rosary. *Roentgen:* The epiphysis lines more even than before; now almost sharp, even outlines. The bones of the forearm have become broader. Increased lime quantity.

Summary: After 2 months' treatment with reduced dietary, cod-liver oil and phosphate of calcium, clinically and roentgenologically healed case of rachitis.

Case 4.

B. L. G. (1922/223), born $^{5}/_{6}$ 1921, weight at birth 2,120 gr.; admitted for the second time to the hospital ward $^{22}/_{4}$ 1922. Twin child. Had been fed at the breast till it was admitted for the first time to the Asylum. It was at that time nursed for debilitas congenita, during the period $^{29}/_{6}$—$^{27}/_{7}$ 1921, and was fed at the breast; during this nursing it increased from 2,200 gr. to 3,100 gr. During 2 months immediately preceding its second admittance to the Asylum it had been fed exclusively by bottle.

Status $^{22}/_{4}$—$^{27}/_{4}$ 1922. About normally sized child with rather good, though flaccid flesh. Weight $^{22}/_{4}$ 8,110 gr. Unable to sit

upright without support and hardly able to stand on its legs. Somewhat angular head. The large fontanel 2 finger-tips broad with somewhat soft edges. The sagittal suture soft for the breadth of not quite 2 fingers on the crown of the head, then soft for the breadth of one finger to the posterior fontanel. The back of the head very soft for the breadth of about 3 fingers on both sides. The softness decreases in width towards the ears. The softness of the back head perhaps somewhat less extended on the right side than on the left. Large bulging of the epiphyses. Large rosary. *Roentgen:* The epiphysis lines broader than usual. The diaphysis ends slightly hollowed in cup-shape. The changes, most pronounced on the ulna, are those usual in cases of rachitis.

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium.

$^{26}/_{5}$—$^{30}/_{5}$. Weight ($^{30}/_{5}$) 8,110 gr. Considerable deposits on the tubera front. and pariet. The large fontanel 1 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad with fairly soft edges. The sagittal suture soft for the breadth of one finger. On the right side of the back of the head a somewhat soft spot, hardly as large as a finger-tip, in the lambdoidal suture near the midline; on the left side a softness hardly as large as 2 finger-tips. Very considerable bulging of the epiphyses. Large rosary, Harrisons's groove. *Roentgen:* No certain change since the last examination.

Summary: After one month's treatment with reduced dietary, cod-liver oil and phosphate of calcium, great improvement of the craniotabes. No improvement in the Roentgen picture of the epiphyses.

$^{16}/_{6}$. The large fontanel fully a fingertip broad with firm edges. All sutures firm and closed. No softnesses in the skull. Rosary and bulging of the epiphyses as before.

Summary: With the above-mentioned treatment, clinically healed craniotabes after 1 $^{1}/_{2}$ month in all.

$^{6}/_{7}$—$^{7}/_{7}$. Weight 8,400 gr. During the time $^{16}/_{6}$ to $^{6}/_{7}$, the child had inadvertently been treated only with reduced diet, not with calcium or cod-liver oil. The large fontanel one finger-tip broad. The skull firm. Excessive bulging of the epiphyses. Very large rosary. *Roentgen*: The lower ends of the radius and the ulna with cup-shaped bulgings, the boundary towards the epiphysis lines blurred and fringy. No compact calcification zone visible on the radius, on the ulna a minimal one. Slight periostal deposit on the shaft of the ulna. A comparison with the earlier photograph shows a narrowing of the epiphysis line in the whole of the radius end, but the calcification stripe visible earlier

does not show any longer. The calcification stripe of the lower ulna end is new; the unusually strong enlargement of the ulna is perhaps due to callus at a fissure which has possibly occurred just above the lower end of the diaphysis. Specially on the plate of $^{26}/_{5}$ there is an angular bend which may indicate a fissure. (Signs of healing.)

$^{9}/_{8}$—$^{11}/_{8}$. Since the last annotation the child has been treated with reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium. Weight $^{11}/_{8}$ 8,650 gr. Only just able to sit upright, does not support itself on its legs. Considerable deposits on the tubera. The large fontanel one finger-tip broad, with firm edges. The skull quite firm. Large rosary. Strongly pronounced Harrison's groove. Excessive bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The lower diaphysis ends of the radius and the ulna show a distinctly compacter calcification stripe peripherically and are more sharply outlined than before. The lower boundary line forms an unusually deep concavity. Manifest signs of healing even since the last photograph.

Summary: During the treatment with reduced diet, and besides for part of the time with phosphorus cod-liver oil and calcium, clinical healing of intense craniotabes after 1 $^{1}/_{2}$ month. Roentgenologically, decided though slower healing of typically pronounced rachitic bone changes.

Case 5.

M. (1922/269), born $^{6}/_{1}$ 1921, weight at birth unknown. Said to have been born 5 weeks too early; admitted to the hospital ward $^{11}/_{5}$ 1922. Fed at the breast for 2 weeks, afterwards by bottle.

Status at the admission. Weight 5,330 gr. Small thin child. Peronaeus phenomena positive but not pronounced. Facialis phenomena negative. K. O. C. $>$ 5 M. A. The large fontanel not quite two finger-tips broad; its edges somewhat soft. The sagittal suture somewhat soft along its whole length. The side parts of the back of the head considerably soft for the breadth of 2—3 fingers and the length of one finger. The softnesses, which are rather more extended on the left side, are excessive. No bulging of the epiphyses. Rosary perhaps a little above the normal. *Roentgen:* The lower ends of the radius and the ulna show some increase in width, but no cup-shape. At the periphery broad calcification zone with in some measure sharp edges. (Slight changes.)

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium.

$^{3}/_{6}$. Weight 5,210 gr. The large fontanel not quite 1 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad with slightly soft edges. The sagittal suture firm. In the back of the head on both sides not excessive softnesses two finger-tips large.

$^{13}/_{6}$—$^{10}/_{6}$. Weight $^{13}/_{6}$ 5,170 gr. The large fontanel 1 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad with firm edges; the neighbouring suture parts firm. Sutura sagittalis firm in its whole length. In the back of the head on both sides some softness, the size of a fingertip. No bulging of the epiphyses. Rosary not more than normal. *Roentgen:* Peripheric calcification zone of the radius and the ulna with normally sharp lower boundary line. Roentgenologically no distinct signs of rachitis in that region.

Summary: After about a month's treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium, clinically complete healing of an intense craniotabes. Roentgenologically, healing of distinct, though slight, rachitic changes in the epiphyses.

$^{23}/_{6}$. Was allowed an ampler diet.

$^{27}/_{6}$. Weight 5,390 gr. (weight $^{23}/_{6}$ was 5,100 gr.). The scull quite firm.

Discharged from the clinic $^{10}/_{7}$; weight the day before 5,630 gr. For nursing after the discharge was prescribed mixed food with 6 dl. milk and besides phosphorus cod-liver oil (one teaspoon 2 times a day). On $^{15}/_{8}$ the child was brought to the Asylum for after-examination. Its weight was then 7,090 gr. The large fontanel was 1 $^{1}/_{2}$ fingers broad with firm edges. By the lambdoidal suture on both sides there were somewhat soft regions large as a finger-tip perceivable by strong pressure. The rest of the skull firm. No rosary. No bulging of the epiphyses.

Summary: With ordinary ample diet with 6 dl. milk and 2 teaspoonfuls of phosphorus cod-liver oil a day, after 2 months slight indication of recurrent craniotabes, which had earlier been healed during treatment with reduced diet, cod-liver oil and calcium.

Case 6.

G. M. E. (1922/310), born $^{5}/_{7}$ 1921, weight at birth 4,500 gr.; admitted to the hospital ward $^{26}/_{5}$ 1922. Fed by bottle. At the end of the year 1921 an eclamptic attack. Lately indication of stridor at the respiration.

Status at the admission. Small child with spare, very flaccid flesh. Weight 6,160 gr. Unable to sit upright, does not at all support itself on its legs. The large fontanel well above two

finger-tips broad with somewhat soft and yielding edges. The adjacent sutures open, with some softness of the edges. The sagittal suture open, its back part soft for the breadth of fully one finger. The lambdoidal sutures open and soft for the breadth of nearly two fingers along their whole length. Rosary slightly larger than normal. Bulging of the epiphyses slightly more than normal. K. O. C. at 4 1/2 M. A. 28/5 two eclamptic attacks. *Roentgen:* Fracture with an open angle ulnarily in the upper part of the metacarpale I. The lower ends of the radius and the ulna show a slight broadening and a more compact peripheric zone. The boundary line towards the osteoid tissue straight, but not sharp.

Treatment: Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium. 7/6 K. O. C. > 10 M. A.

26/6—29/6. Weight (26/6) 5,890 gr. The large fontanel fully two finger-tips broad. The sutures not quite closed. Slight softness in the side parts of the head. Rosary as before. *Roentgen:* The peripheric calcification zone possibly somewhat more pronounced than in the last photo. The peripheric outline still indistinct. The fracture in the metacarpal bone evidently healing well with an slight angular position. (Improvement.)

Summary: After 1 month's treatment in the above-mentioned manner clinical and roentgenological improvement.

28/7—3/8. Weight (3/8) 5,740 gr. The large fontanel 1 1/2 finger-tip broad with firm edges slightly yielding. The sagittal suture in its front half not quite firm to hard pressure. The bones of the skull otherwise perfectly firm. The lambdoidal sutures marked as raised ridges. Large rosary and rather considerable bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Distally from the calcification zone now a sharply outlined thin lime-stripe. The distance between the radius and metacarpus II possibly diminished. (Continued improvement.)

Summary: After 2 months' treatment with reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium, completely clinical healing of severe craniotabes and roentgenologically proceeding healing of epiphyseal changes.

Series II, comprising 6 cases, treated with quartz lamp and normal or particulary ample diet.

Case 7.

A. E. S. (1921/272), a girl, twin child with no. 18, born 28/3 1921, weight at birth 2,250 gr. Was admitted to the hospital

ward $^{27}/_{8}$ 1921 and was nursed under the diagnosis Debilitas congenita. Anamnesis = that of the twin brother, Case No. 18.

Status when admitted, $^{27}/_{8}$ 1921: Small, greyish pale, thin, weight 3,310 gr. Turgor weakened, tonus normal. Fed in the Asylum with allaitement mixte till $^{7}/_{11}$ 1921, when it was given bottle. The condition improved gradually without any other remarkable feature than a gradually developing rachitis, like but less intensive than in the twin child (Case No. 18).

Status $^{20}/_{2}$—$^{22}/_{2}$ 1922. Weight 6,910 gr. Rather flaccid flesh. Tonus somewhat languid. The large fontanel nearly 2 finger-tips broad, with fairly soft edges. The sagittal suture not quite firm. The posterior fontanel very nearly firm. The back and side parts of the head soft for the breadth of 2—3 fingers. The softness extends a good deal in front of the ears. The softness most pronounced on the left side. Rather heavy bulging of the epiphyses and fairly large rosary. The spleen palpable below the edge of the thorax, not very hard. *Roentgen:* The front edges of the ribs show a diffuse decalcification, but no excessive bulging of calcareous parts. The lower ends of the radius and ulna show a slight increase in breadth. Against the soft parts a denser calcification zone, 1—2 mm. broad, with a fairly sharp though not quite even outline; no fringing. Rachitis with distinct healing.

Treatment: Ample diet (from $^{27}/_{11}$ 1921 1 litre milk with 10 % carbohydrate, from the beginning of March 1922 also 50 gr. mashed potatoes or 50 gr. mashed vegetables a day) and quartz lamp from $^{25}/_{2}$ 1922.

$^{1}/_{4}$ 1922. Weight 7,560 gr. *Roentgen:* The calcification zone peripherically in the radius and ulna shows no certain difference with regard to breadth or lime quantity. The boundary towards the epiphysis line seems, on the contrary, decidedly sharper than before. Calcification nucleus now showing in the lower epiphysis of the radius.

$^{10}/_{4}$. The large fontanel hardly two finger-tips broad, with firm edges. The sagittal suture firm. Bulging of the epiphyses and rosary rather pronounced. No softness in sutures or bone plates.

Summary: Rachitis healed in 1 $^{1}/_{2}$ month with radiation treatment and ample diet. Already before the beginning of the treatment, however, the rachitis was clearly in the way of healing.

Case 8.

E. R. H. (1922/25), a boy, born $^{14}/_{3}$ 1920, twin child with No. 20, weight at birth 3,700 gr.? Admitted to the hospital

ward $^{17}/_{1}$ 1922. The mother suffering from lungtuberculosis. These twins are Nos. 13 and 14 of in all 15 brothers and sisters. No. 15 died in the Asylum in December 1921 of miliar tuberculosis. The present patient had been fed at the breast during 3 months, afterwards by bottle. Also when more than a year old chiefly given milk-diet. Weak and pale since the age of one year. Not able to walk. Been ill for the last three months, has lost flesh. Seemed to be aching all over the body, has eaten less.

Status at the admission: Weight 9,270 gr. Pale flaccid flesh. Heavy bulging of the epiphyses and rosary. Dulness in the left f. supraspin. and f. infraclav. also in the right fossa supraspin. The spleen palpable below the edge of the thorax, hard. *Roentgen:* Diaphragma and sinus free. On the left lung from the apex downwards to C IV a rather massive parenchymal induration, within which can be distinguished denser stripes and spots. In the hilus a mottled gland induration. Also on the right lung from the apex downwards to C IV a partly diffuse, partly mottled induration and in the hilus an enlarged mottled gland shadow. The lower radius diaphysis shows the picture of a typical rachitic change with an increase in breadth of the diaphysis end, which is hollowed out in cup-shape and fringy. The epiphysis line increased in breadth. Similar changes in the lower tibia diaphysis. (Intense florid rachitis: quite the same changes as in the other twin, see Case No. 20.)

$^{3}/_{2}$. In the right axill numerous fine rales are heard in the inspiration.

$^{4}/_{2}$. Facialis and peronaeus phenomena slightly marked.

Treatment: From $^{28}/_{2}$ quartz lamp and (already from the admission) ample mixed food with 30 gr. additional butter a day and ferrum reduct. 0,15 gr. × 3.

$^{21}/_{3}$. During the first half of February rather high fever on account of influenza, otitis med. purulenta and lymphadenitis sept. To-day weight 10,180 gr. *Roentgen:* The radius diaphysis is less cup-shaped than before and the epiphysis line somewhat narrower. On the metacarpal bones, on the radius and ulna diaphyses are seen thin periostal deposits. (Decided improvement of the rachitic bone process, especially on the radius.)

$^{21}/_{4}$. The temperature has since the middle of February been normal upon the whole, except for occasional risings, reaching between 37,5—38° C. Weight to-day 11,200 gr. The patient is fatter, stronger and has a better complexion than the twin child. *Roentgen:* On the radius the epiphysis line is now of a normal breadth. Within the space of the earlier changes the

bone structure is now good. The epiphysis line is looking normal. The distal end of the ulna as before. (Considerable improvement.)

Summary: Child (twin) with severe rachitis and tuberculous changes in the lungs shows after two months' light treatment and with ample diet and special addition of fat improvement of the general condition. Roentgenologically, already after 1 month decided and after 2 months considerable improvement of the rachitis. Compared with the other twin, who is a girl with as severe tuberculosis and as severe rachitis as this boy and who has been treated only with ample diet, not with quartz lamp, the rachitis in the boy has *possibly* healed quicker.

Case 9.

G. B. (1922/54), born $^{8}/_{11}$ 1920. Weight at birth unknown. Admitted to the hospital ward $^{1}/_{2}$ 1922. Fed by bottle.

Status at the admission: Weight 7,200 gr. Small child. Deposits on the tub. pariet. and front. The large fontanel nearly 2 finger-tips broad, with soft edges. Softnesses of a fingers breadth along the lambdoidal sutures. Considerable rosary and considerable, very distinct bulging of the epiphyses.

$^{10}/_{2}$. Weight 7,040 gr. *Roentgen:* The lower ends of tibia and fibula show no dense calcification zone, but the bulging bone ends show a rather indistinct boundary line towards the osteoid tissue. The boundary line, however, is fairly even and can not be called fringy. The bones of the diaphysis show a loose structure, yet with a distinct line of demarcation between the corticalis and the spongiosa. Especially the left tibia shows medially a periostal deposit. A few mms above the boundary to the osteoid tissue a narrow thin zone is visible on tibia and fibula with a trace of condensation at the boundaries (possibly a sign of a remission occurred earlier). The radius and the ulna show a still more pronounced bulging of the lower ends; no calcification zone; indistinct boundary line downwards. A little above the middle of the ulna a slight bend with periostal deposits, probably the remains of an infraction. Rachitis in an active stage; the bones of the diaphysis affected, yet not in a very high degree.

Treatment: from $^{18}/_{2}$ ample diet (milk 1,250 kbcm + 10 % carbohydrates) and quartz lamp.

$^{18}/_{3}$. Weight 7,700 gr. *Roentgen:* In a comparison with the earlier photo a distinctly increased lime quantity is now visible at the lower ends of the radius and the ulna. A couple of cms

above the wrist, the ulna now shows a distinct periostal deposit on its radial edge (probably callus). (Improvement since the last photo.)

$^{28}/_{3}$. Pyelocystitis.

$^{5}/_{4}$. Weight 7,920 gr. Deposits on the tub. pariet. and front. The large fontanel 2 finger-tips broad with nearly firm edges; no softnesses of the skull. Rosary and considerable bulging of the epiphyses.

$^{25}/_{4}$. Weight 8,330 gr. *Roentgen:* The radius and the ulna show a further increased lime quantity in the lower diaphysis ends. The calcification stripe shows a wavy course. Peripherically from this a stripe of not very calcareous bone. No new nucleus in the carpus, but those earlier present increased in size. No nucleus in the ulnar basal phalanges. (Decided improvement.)

Status $^{2}/_{5}$: Small pale child with plump, rather firm flesh. Weight 8,400 gr. Excessive bulging of the epiphyses, excessive rosary. The large fontanel fully a finger-tip broad, with firm edges. No softnesses in the skull.

Summary: After 1 and 2 months, clinically and roentgenologically improvement of clinically pronounced, and roentgenologically distinct if not strongly marked, rachitic changes during treatment with quartz lamp and ample diet.

Case 10.

U. M. L. L. (1922/82), born $^{10}/_{11}$ 1921. Weight at birth 3,500 gr. Admitted to the hospital ward $^{16}/_{2}$ 1922. Fed at the breast 1 month, afterwards by bottle. Sent in on account of prolapsus recti. In the Asylum the child was fed with allaitement mixte from $^{16}/_{2}$ to $^{27}/_{3}$. Afterwards bottle.

Status $^{28}/_{6}$—$^{3}/_{7}$ 1922: Weight ($^{28}/_{6}$) 5,520 gr. Flesh, turgor and tonus good. The rectum has not prolapsed lately. The large fontanel $2^{1}/_{2}$ finger-tips broad, with soft edges. The side parts of the head soft for the breadth of 2 fingers. The softnesses reach backwards towards the middle line for the breadth of one finger and reach forwards to midway between the ears and eyes. The softness is most pronounced on the left side. No bulging of the epiphyses. Moderate rosary. *Roentgen:* The lower end of the radius shows a dense end-zone with sharp peripheric outline. The lower outline of the ulna slightly blurred; calcification stripe above. (Inconsiderable changes.)

Treatment from $^{29}/_{6}$ 1922 with quartz lamp without reduction of the diet (the mixed food which is ordinarily given in the Asylum in the later infancy).

$^{17}/_{7}$. Pyelocystitis acuta.

$^{29}/_{7}$—$^{3}/_{8}$. Weight ($^{29}/_{7}$) 5,910 gr. The large fontanel $1^{1}/_{2}$ finger-tips broad, its edges firm, yielding a little at hard pressure. The sagittal suture firm. In the side parts of the head on each side of the lambdoidal suture a soft spot fully as big as a finger-tip. The rest of the head firm. Rosary slightly more than normal. No bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The radius outline sharp. The ulna outline still somewhat blurred, but sharper than before. The calcification stripes not very dense.

Summary: After a little more than a month's treatment with quartz lamp and ordinary mixed food, clinically very marked improvement of craniotabes, roentgenologically signs of improvement in the epiphysis changes, which yet were slightly pronounced at the outset.

$^{29}/_{8}$—$^{31}/_{8}$. Weight ($^{29}/_{8}$) 6,450 gr. The large fontanel $1^{1}/_{2}$ finger-tips broad, its edges at the back slightly yielding to light pressure. The sagittal suture firm. At very hard pressure a yielding spot big as a finger-tip in the right parietal bone close to the lambdoidal suture. Possibly indication of a similar softness in the corresponding place in the left parietale. Rosary hardly more than normal. No bulging of the epiphyses. *Roentgen:* No certain difference since the last photo.

Summary: After yet one month's treatment with quartz lamp without reduction of the diet, clinically and roentgenologically fairly unaltered condition. Thus after in all 2 months' treatment in the above-mentioned way, almost complete healing of pronounced craniotabes. The changes in the epiphyses, inconsiderable from the beginning, show improvement.

Case 11.

S. G. A. H. (1922/168), born $^{10}/_{8}$ 1921, weight at birth 2,900 gr.; admitted to the hospital ward $^{29}/_{3}$ 1922. Been fed at the breast for 2 months, afterwards by bottle. Earlier nursed in the Asylum during the time $^{27}/_{11}$ 1921—$^{7}/_{1}$ 1922 for dyspepsia.

Status $^{29}/_{3}$—$^{4}/_{4}$ 1922: Rather small child. Weight ($^{29}/_{3}$) 5,900 gr. The large fontanel $1^{1}/_{2}$ finger-tips broad, with soft edges. The sagittal suture soft for the breadth of one finger. In the back of the head softnesses 2 fingers broad along the lambdoidal sutures. Rosary and bulging of the epiphyses rather more than normal. *Roentgen:* The distal ends of the radius and ulna dia-

physes are somewhat broadened and show a fringy and irregular calcification zone.

Treatment: Quartz lamp, without reduction of dietary (800 ccm. $^{2}/_{3}$-milk + 200 ccm. undiluted milk with 10 % carbohydrates).

$^{3}/_{5}$. Weight 6,010 gr. *Roentgen:* The calcification zone denser and less fringy than in the photo of $^{4}/_{4}$.

The same *treatment* is continued, only that the supply of calories is increased on $^{9}/_{5}$ (1 litre undiluted milk with 10 % carbohydrates).

$^{3}/_{6}$—$^{8}/_{6}$. Weight ($^{3}/_{6}$) 6,530 gr. The large fontanel nearly $1^{1}/_{2}$ finger-tips broad, with somewhat soft edges. The sagittal suture very nearly firm. Otherwise no softnesses in the skull except a couple of minimal spots in the occiput. The bulging of the epiphyses and the rosary rather pronounced. *Roentgen:* The epiphysis line narrower and straighter than on the photo $^{3}/_{5}$. The radius nucleus now formed.

Summary: After a month's treatment with quartz lamp, with ample diet, the roentgenological examination shows an improvement in the rachitis; after 2 months' treatment clinically and roentgenologically considerable improvement.

Case 12.

A. A. J. (1922/418), born $^{31}/_{8}$ 1920, weight at birth 2,100 gr.?; admitted to the hospital ward $^{21}/_{7}$ 1922. Fed at the breast for 2 months, afterwards by bottle.

Status at the admisson: Small child with spare, flaccid flesh and weakened tonus. Pale complexion. Weight 9,200 gr. Red corpuscles 3,100,000. Haemoglobine Autenrith corr. 25,7, white corpuscles 5,400. Able to sit upright and walk. Caput quadratum with moderate deposits on the tubera. The large fontanel closed. The skull firm. Rosary considerably above the normal. Unusually heavy bulging of the epiphyses. Spleen palpable a finger's breadth below the border of the thorax. *Roentgen:* The ends of the radius and ulna diaphyses somewhat bulging, hollowed out in cup-shape. Furthest distally is seen a region with exceedingly uneven, on the whole increased lime contents. The radius nucleus 14 mm. broad. No deposits. (Pronounced rachitic changes in the epiphyses, possibly, however, already on the road to healing.)

Treatment: Ample dietary (1 litre milk and besides mixed food), quartz lamp and ferrum reduct. $0{,}15 \times 3$.

$^{23}/_{8}$—$^{1}/_{9}$. Weight ($^{25}/_{8}$) 10,560 gr. Skull as before. Heavy bulging of the epiphyses. Rosary not much above the normal. Spleen palpable a finger's breadth below the border of the thorax. *Roentgen:* The lower ends of the radius and ulna diaphyses still very irregularly outlined. The calcification zone now seems denser and broader than before. The boundary towards the epiphysis line does not now show much of the earlier very pronounced fringiness. (Distinct improvement of the epiphysal changes.)

$^{28}/_{9}$—$^{3}/_{10}$. Weight ($^{29}/_{9}$) 11,620 gr. Skeleton changes clinically as before. Haemoglobine Autenrieth corr. 80. *Roentgen:* The lower diaphysis ends now a great deal more evenly outlined with denser and more uniform lime contents.

Summary: Clinically somewhat improved. (The bulging of the epiphyses rather diminished.) Roentgenologically continous improvement during 2 months' treatment with quartz lamp and abundant diet.

Series III, comprising 5 cases, which have been treated at the same time medicinally-dietetically (i. e. with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium) and with radiations from quartz lamp.

Case 13.

O. H. A. (1922/274), born $^{4}/_{5}$ 1920, weight at birth 3,500 gr.; admitted to the hospital ward $^{12}/_{5}$ 1922. Fed at the breast 2 months.

Status at the admission. Small child with greyish pale complexion. Weight 9,900 gr. Able to sit upright but not to stand. The large fontanel hardly a finger-tip broad. Otherwise no softnesses in the skull. Intense bulging of the epiphyses and intense rosary. Harrison's groove. *Roentgen:* The lower ends of the radius and ulna do not show the normally sharp peripheric calcification zone. On the ulna there is clearly visible a thinned out region several mms broad, between the calcified diaphysis and the exceedingly narrow, only slightly condensed calcification zone peripherically. On the radius a somewhat sharper boundary line between the diaphysis and the narrow stripe than on the ulna. (The epiphysis nucleus on the radius hardly discernible.)

Treatment: Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{19}/_{6}$—$^{21}/_{6}$. Weight ($^{19}/_{6}$) 9,860 gr. The large fontanel very nearly completely firm. Bulging of the epiphyses and rosary considerable. Distinct Harrison's groove. *Roentgen:* The lower diaphysis ends of the radius and the ulna now show a coherent condensed calcification zone, a few mms broad with a peripheric boundary line not quite even. The nucleus of the lower radius epiphysis shows an impression in the outline (divided in two parts?). (The nucleus in the radius epiphysis distinct, about 2 mm. × 6 mm.)

Summary: After 1 month's treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, roentgenologically distinct improvement.

$^{13}/_{7}$—$^{15}/_{7}$. Weight ($^{14}/_{7}$) 10,010 gr. The large fontanel closed. Moderate deposit on the tub. par. Moderate rosary. Strongly pronounced Harrison's groove. Moderate bulging of the epiphyses at the ankles. The epiphyses there as well as at the wrists lumpy. Walks with support, rises. *Roentgen:* The calcification stripe more marked, with sharp outlines. The cup-shaped bulging very nearly gone.

Summary: After 2 months' treatment in the above-mentioned way, clinically and roentgenologically nearly healed rachitis.

$^{16}/_{8}$—$^{18}/_{8}$. Weight ($^{16}/_{8}$) 10,240 gr. Sitting upright, walking and standing almost without any help. Moderate deposit on the tubera. The large fontanel closed. The skull quite firm. Rosary somewhat larger than normal. Pronounced Harrison's groove. Fairly strong bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Double calcification stripe in the lower ends of the radius and the ulna. Sharp peripherical outline.

Summary: After 3 months' treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, clinically very nearly healed and roentgenologically completely healed rachitic changes in the epiphyses.

Case 14.

L. K. B. (1922/276), born $^{5}/_{1}$ 1922, weight at birth 2,370 gr.; admitted to the hospital ward $^{12}/_{5}$ 1922. Fed at the breast 3 weeks, afterwards by bottle.

Status $^{17}/_{5}$ 1922. Small child. Weight 5,780 gr. The large fontanel two finger-tips broad, with slightly soft edges. The sagittal suture in front soft for the breadth of one finger,

behind soft for the breadth of two fingers. The back of the head everywhere soft, except the tub. par. and the lower part of the occiput. The softness almost reaches the ear region. Rosary above the normal. No bulging of the epiphyses. Facialis and peronaeus phenomena negative. No *roentgen* examination was made now; not till later on.

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{16}/_{6}$. Weight 5,640 gr. The large fontanel 1 $^{1}/_{2}$ finger-tips broad with fairly firm edges. The sagittal suture in front soft for the breadth of one finger, behind for the breadth of two fingers. The back of the head shows on the left side a softness as big as a finger-tip and besides a softness in the lower two thirds of the lambdoidal suture fully one finger broad. On the right side of the occiput softnesses not quite two fingers broad and two phalanges long. The softnesses not particularly intense. *Roentgen:* Peripherically from the broader calcification zone on the ulna there is a shadow, several mms in height, only slightly calciferous. On the radius a broad calcification stripe furthest peripherically with a fairly sharp boundary line downwards.

Summary: Clinically considerable improvement of a very intense craniotabes after 1 month's treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp. The first Roentgen picture shows slight rachitic changes in the epiphyses.

$^{27}/_{6}$. Weight 5,400 gr. Rosary. Slight bulging of the epiphyses. The softnesses in the skull are as extended as on $^{16}/_{6}$, but very much less intense.

$^{17}/_{7}$. Weight 5,570 gr. The large fontanel nearly two finger-tips broad, edges not quite firm. The sagittal suture in its back part soft for the breadth of a finger. At hard pressure softness as broad as one finger along the lower parts of the lambdoidal suture on the right side. The skull for the rest firm. Rosary rather pronounced. No bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Distally from the more dense calcification stripe on the ulna the blurred thin zone is still visible. The radius outline sharper than before. Sharp calcification zones on the phalangeal and metacarpal bones.

Summary: After 2 months' treatment with reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, clinically considerable improvement of a very severe craniotabes; roentgenologically some improvement of rachitic changes in the epiphyses.

Case 15.

T. G. J. (1922/277), born $^{3}/_{8}$ 1921, weight at birth 3,500 gr.? Admitted to the hospital ward $^{13}/_{5}$ 1922. Fed by the breast 1 month, afterwards by bottle. During the two last weeks 3—4 loose stools a day. In the forenoon of the day of arrival 3 eclamptic attacks.

Status at the admission. Ordinary child with ample but flaccid flesh. Weight 8,950 gr. Five more eclamptic attacks on the day of arrival. Distinct signs of laryngospasm. A slight tetanic position of the limbs. Facialis and peronaeus phenomena positive. K. O. C. at 4 M. A. The head spherical, but the tubera parietalia rather heavily bulging. The large fontanel almost two fingers broad with fairly soft edges. The sagittal suture very nearly firm. In the back of the head on both sides softnesses two fingers broad and two phalanges long; less intense on the right side than on the left. Very large rosary. Heavy bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Broadening of the radius and the ulna at the ends. Unsharp boundary lines towards the osteoid tissue. On the radius only a slight calcification zone.

$^{14}/_{5}$ facialis and peronaeus phenomena negative. K. O. C. > 5 M. A.

Treatment: Reduced diet (during the first days with intense reduction of the milk quantity), phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{3}/_{6}$. Weight 8,650 gr. The large fontanel $1\,^{1}/_{2}$ finger-tip broad with slightly soft edges. The sagittal suture firm. On the left side in the parietal bone at very hard pressure there is a slight yielding on a spot big as a finger's tip. On the right side near the lambdoidal suture at hard pressure minimum softness on a spot hardly as big as a fingers tip.

$^{7}/_{6}$. K. O. C. > 12 M. A.

$^{15}/_{6}$—$^{17}/_{6}$. Weight ($^{15}/_{6}$) 8,390 gr. The large fontanel $1\,^{1}/_{2}$ finger broad, with yielding though not very soft edges. The skull everywhere firm. Moderate bulging of the epiphyses. Large rosary. *Roentgen:* More distinct calcification zone in the lower end of the epiphysis. Peripherically from this a layer several mms high with more irregular, thinner calcification.

Summary: After a month's treatment with reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, clinically almost healed craniotabes. Roentgenologically improvement in the epiphyses.

$^{17}/_{7}$—$^{19}/_{7}$. Weight ($^{17}/_{7}$) 8,410 gr. The large fontanel $1\,^{1}/_{2}$ finger-tips broad with firm, but yielding edges. The skull otherwise quite

firm everywhere. Distinct deposits on the tubera. Large rosary. Moderate bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The calcification stripe in the radius and the ulna remains. Distally from this, the thinner zone earlier described is seen sharper than before, but still with irregular lime structure. On the metacarpal and phalangeal bones a sharply outlined calcification zone is visible.

Summary: After 2 months' treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, clinically fully healed craniotabes. Roentgenologically continued improvement in the epiphyses.

Case 16.

E. R. A. (1922/278), born $^{19}/_{6}$ 1920, weight at birth unknown; admitted to the hospital ward $^{13}/_{5}$ 1922. Had been fed at the breast for »a short time». Since a couple of months the child has seemed to be aching all over the body, has not been able to support itself on its legs. Not walked at all during the last month; been able to sit and creep in a sitting position.

Status at the admission. Small child. Weight 8,320 gr. The large fontanel one finger-tip broad with soft edges. The sagittal suture and the lateral fontanels soft. Distinct rosary. Bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The lower ends of the radius and the ulna show a slightly denser zone peripherically, but a quite indefinitely outlined, fringed boundary towards the osteoid tissue.

Treatment: Reduced dietary, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{17}/_{6}$. Weight 8,060 gr. The large fontanel big as the tip of the little finger, with hard edges. The sagittal suture firm. Also the rest of the head firm. Pronounced rosary and bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Since the last photo considerable change, both radius and ulna showing a very dense peripheric calcification zone, which, however, does not quite reach the peripheric outlines of the diaphyses. The distance between the lower outline of the radius diaphysis and the centre of the epiphysis-nucleus is now only about 4 mm.; in the last photo about 8 mm. Diminishing of the osteoid tissue.

Summary: After one month's treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, clinically and roentgenologically considerable improvement of the rachitis.

$^{13}/_{7}$—$^{17}/_{7}$. Weight 8,180 gr. The large fontanel nearly closed. The skull firm. Distinct deposits on the tub. front. and par. Considerable rosary. Bulging of the epiphyses decidedly above the normal. *Roentgen:* The distal outline of the diaphysis now fully sharp. The distance between the calcification zone and the centre of the epiphysis nucleus unaltered. Periostal deposit on the radius, especially proximally.

Summary: After another month's treatment in the above-mentioned way, healed craniotabes and roentgenologically demonstrable continued improvement in the epiphyses.

Case 17.

S. Å. L. (1922/282), born $^{6}/_{6}$ 1921, weight at birth 4,000 gr.?. Admitted to the hospital ward $^{15}/_{5}$ 1922. Fed at the breast 2 months. Afterwards by bottle.

Status at the admission: Weight 6,590 gr. The large fontanel $1\,^{1}/_{2}$ finger-tips broad with soft edges. The sagittal suture, especially in front, soft for the breadth of one finger. The back of the head soft for the breadth of nearly two fingers and the length of one finger on the left side; on the right the softness is somewhat less extended. Rosary and bulging of the epiphyses distinctly above the normal. *Roentgen:* The radius and the ulna show a distinct increase of breadth in their lower ends, which are hollowed in cup-shape with indefinite boundary lines towards the osteoid tissue. Narrow, slightly condensed calcification zone close by the lower edge.

Treatment: Reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{3}/_{6}$. The symptoms from the skull show the same extent as before. The softness, however, of a less high degree.

$^{17}/_{6}$. Weight 6,660 gr. The large fontanel $1\,^{1}/_{2}$ finger broad, edges not quite firm. The sagittal suture still somewhat soft in its front part, otherwise quite firm. The back of the head everywhere very firm. The bulging of the epiphyses and rosary fairly considerable. *Roentgen:* The lower radius end shows two distinct dense zones 1 mm. wide, one of which lies far peripherically. Also on the ulna there is some indication of a similar change.

Summary: After about a month's treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, almost complete healing of severe craniotabes; and roentgenologically demonstrable improvement of the changes in the epiphyses.

$^{19}/_{7}$. Weight 7,100 gr. The large fontanel $1^{1}/_{2}$ finger broad with firm edges. The bones of the skull and all its sutures quite firm. Rosary and bulging of the epiphyses considerably more than normal. Indication of Harrison's groove. *Roentgen:* The patological changes from the latest photo have now disappeared. The calcification zone is uniform and sharply outlined. The 4 ulnar metacarpal bones have since the last photo developed a narrow calcification zone towards the capita.

Summary: After in all 2 months' treatment with reduced dietary, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp, complete healing clinically and roentgenologically of rather strongly pronounced rachitis.

Series IV, comprising 4 cases, treated in different manners.

Case 18.

K. L. S. (1921/271), a boy, twin child to No. 7, born $^{28}/_{3}$ 1921, weight at birth 2,200 gr.; admitted to the hospital ward $^{27}/_{8}$ 1921. Fed by bottle. Unsatisfactory increase in weight; constant vomits.

Status at the admission: Small child. Weight 3,620 gr. Pale. Turgor below the normal, tonus normal. In the Asylum he was fed chiefly at the breast till $^{27}/_{9}$ 1921, then had allaitement mixte till $^{7}/_{11}$ 1921, afterwards exclusively bottle. His condition improved like that of the twin child by degrees, the only remarkable feature being a gradually developing pronounced rachitis, intenser than in the twin child (Case No. 7).

Status $^{20}/_{2}$ 1922. Weight 5,750 gr. Head firm in front of the coronal suture, about the tubera parietalia and in the lower part of the occiput, otherwise fairly soft. Thus the sagittal suture is soft for the breadth of two fingers, the softness continuing downward to the lower parts of the back of the head. The side parts of the head soft for the breadth of three fingers. The softness reaches the temples; it is strongly pronounced on the left side, not very much so on the right. Rather heavy bulging of the epiphyses and fairly large rosary. Thorax remarkable soft. No swelling of the spleen. *Roentgen:* The lower ends of the radius and the ulna show a cup-shaped bulging with a fairly sharp boundary line against the osteoid tissue. Narrow compact calcification zone immediately above this limit. The front ends of the ribs show a distinct lump-shaped bulging.

Treatment, beginning $^{20}/_{2}$ 1922: Reduced dietary, phosphorus cod-liver oil.

$^{8}/_{3}$. Craniotabes somewhat less than $^{20}/_{2}$. Rosary as before. The large fontanel has a somewhat increased tension. Measures well over 4 cm. in diameter. Neighbouring suture parts soft.

$^{1}/_{4}$. Weight 4,080 gr. *Roentgen:* A few mm. peripherically from the calcification zone in the lower end of the radius there now appears another, calcificated stripe, 1 mm. wide at most, separated from the former by an osteoid zone 1 $^{1}/_{2}$ mm. wide.

$^{8}/_{4}$. The large fontanel two fingers broad with soft edges. The sagittal suture soft for the breadth of one finger. The lambdoidal sutures not firmly closed, but their bone edges firm. The right parietal bone firm; in the left parietal bone a spot big as three fingertips yielding to fairly hard pressure. Rosary and bulging of the epiphyses considerable. Thorax distinctly firmer. More pronounced deposits on the tubera. Spleen not palpable.

$^{19}/_{4}$. Weight 5,280 gr. *Roentgen:* The cup-shaped lower ends of the radius and the ulna show further calcification at the peripheric zone with somewhat indefinite boundary line towards the osteoid tissue below. The metacarpal bones as well as the radius and the ulna show a thickening through periostal deposits and otherwise strong decalcification with an indistinctly marked boundary between the corticalis and the spongiosa. *The Roentgen picture would thus indicate a deterioration of the bone process since the last occasion.*

Treatment: Continued as before, only that since $^{22}/_{4}$ the patient also is given phosphate of calcium.

$^{5}/_{5}$. Weight 5,150 gr. The large fontanel 1 $^{1}/_{2}$ finger-tip broad, with somewhat soft edges. The sagittal suture firm. In the lambdoidal suture on each side a spot, big as the tip of a little finger, with a minimum trace of softness. *Roentgen:* Great difference since the last photograph, broad calcification zone and fairly sharp boundary towards the osteoid tissue. Generally increased lime quantity. The capitatum nucleus with a diameter of 2 mm.

Summary: After two weeks' treatment with reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium, a highly considerable improvement, both from the clinical and the Roentgen point of view.

$^{20}/_{5}$. Weight 5,250 gr. *Roentgen:* Since $^{5}/_{5}$ distinct improvement of the rachitic process, the peripheric calcareous band

in the radius and the ulna being more compact than before. Its lower boundary line wavy, but sharp.

$^{26}/_{5}$. The large fontanel as before with sharp and firm edges. The scull everywhere perfectly firm. The child is now given ordinary mixed food, and allowed to eat as much as it likes.

$^{28}/_{6}$. Weight 6,100 gr. After the increased diet the child has increased in weight quickly, from 5,250 on $^{20}/_{5}$ to 6,100 gr. on $^{28}/_{6}$. The large fontanel nearly 1 $^{1}/_{2}$ finger broad. The scull everywhere firm. Rosary not beyond the normal. Thorax of normal firmness. Distinct but not specially heavy bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The lower ends of the radius and ulna show a perfectly sharp boundary downwards, only with an trace of densification in the edge zone. The distance between the lower outline of the radius diaphysis and the centre of the capitatum nucleus is now only 11 mm. ($^{20}/_{5}$: 12 $^{1}/_{2}$ mm.)

Summary: Clinically and roentgenologically healed rachitis.

Case 19.

K. I. B. B. (1922/296), born $^{11}/_{1}$ 1921, weight at birth unknown; admitted to the hospital ward $^{21}/_{5}$ 1922.

Status at the admission. Rather atrophic child with grey, somewhat cyanotic complexion. Weight 8,040 gr. The large fontanel two fingertips broad, its edges soft. The sagittal suture very nearly firm. In the back of the head softnesses two fingers broad, not quite two phalanges long. Heavy bulging of the epiphyses. Large rosary.

Treatment: Owing to the weak general condition the diet was not reduced, but consisted of ordinary board as much as the patient wished to eat, phosphorus cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp.

$^{14}/_{7}$. Weight 8,710 gr. The large fontanel a finger-tip broad, with firm edges. Sutures firm. At hard pressure on both sides, springy yielding in a spot as big as a finger-tip on the lateral parts of the parietal bones somewhat more pronounced on the left side. Heavy bulging of the epiphyses. Large rosary. *Roentgen:* The radius and ulna diaphyses are bulging in cup-shape with a distinct, though faintly outlined calcification stripe. Peripherically from this there are slight, thin, fringy calcification shadows.

$^{18}/_{8}$. Weight 8,970 gr. Spare, flaccid flesh. Tonus somewhat weakened. The large fontanel very nearly closed. The

skull firm, even to very hard pressure. Rather large rosary. Pronounced Harrison's groove. Heavy bulging of the epiphyses. *Roentgen:* The calcification stripes in the lower radius and ulna ends are not enlarged since last time, rather somewhat thinner. *Roentgenologically there seems to be a change for the worse in the rachitis.*

$^{20}/_{9}$. Lean with flaccid flesh. Weight 8,930 gr. The large fontanel one finger-tip broad. The rest of the head quite firm. Heavy bulging of the epiphyses. Hardly any rosary. The sides of the thorax flat with indication of Harrison's groove. *Roentgen:* The marked calcification stripe from the photo taken in July has further decreased and can only be traced in bits. Yet the general lime quantity is distinctly increased. The outlines considerably more distinct than before. The epiphysis line seems to have diminished in width more than would correspond to the growth of the epiphysis nucleus.

Summary: After 4 months' treatment with quartz lamp, cod-liver oil and phosphate of calcium, but without reduction of the diet, clinically and roentgenologically improvement of pronounced rachitis. The healing, however, proceeded decidedly slowly and was interrupted during a period of slight deterioration, demonstrable roentgenologically.

Case 20.

E. V. H. (1922/24), a girl, born $^{15}/_{3}$ 1920, weight at birth unknown; admitted to the hospital ward $^{17}/_{1}$ 1922. Anamnesis, see that of the twin child Case No. 8. Has always been healthier than the twin brother, though she has been smaller. Fed in the same manner as he. Been able to walk for 3 or 4 months. Coughing during the last week.

Status at the admission: Weight 8,600 gr. Pale, flesh flaccid. Large bulging of the epiphyses, slight rosary. Dulness in the left fossa infraclav. The neck-veins only on the left side swelling at crying. *Roentgen:* Diaphragma and sinus free. In the right lung-field on the apex and down to C IV in front there is a veil-like induration, and within this space a mottled and stripy induration. In the hilus on this side there is a distinctly increased shadow with a mottled gland induration and stripy and knot-shaped peribronchites.

No other *treatment* than feeding with ample diet with extra supply of butter (30 gr. a day).

$^{20}/_{1}$. *Roentgen:* The lower radius diaphysis shows the picture of a typical rachitic change with an increase in the width

of the diaphysis end, which is hollowed in cup-shape and fringy. The epiphysis line increased in breadth. Similar changes in the lower tibia diaphysis. (Intensive florid rachitis, similar changes as in the twin child, Case No. 8).

4/2. The facialis and peronaeus phenomena strongly pronounced.

21/3. Weight 9,000 gr. *Roentgen:* The cup-chaped hollow is smaller than before. The epiphysis line still rather wide and indistinct. (Improvement since the last photo.)

21/4. Weight 9,000 gr. During the whole stay in the Asylum the patient has had no fever. Having earlier had a bad appetite, the patient has during the last week begun to finish her helpings. *Roentgen:* The lime quantity within the lower end of the diaphyses has increased. (Considerable improvement since the last photo.)

Summary: Twin child with intensive florid rachitis with tuberculous changes in the lungs; was treated only with ample diet and additional butter. After 2 months considerable improvement of the general condition. Roentgenologically the rachitis shows a great improvement. The progress of healing not essentially different from that of the twin brother suffering from the same degree of rachitis and showing the same changes of the lungs, and who has been treated with the same diet, but besides with quartz lamp.

Case 21.

S. Y. T. L. (1922/386), born 6/8 1921, weight at birth 2,500 gr.? Admitted to the hospital ward 28/6 1922. Fed by bottle.

Status at the admission. Normally developed. Weight 6,580 gr. The large fontanel 3 finger-tips broad, its edges soft. The sagittal suture open, soft for the breadth of fully one finger along its whole length. The back of the head soft except the tubera pariet. The side parts of the head soft on the left side for the breadth of 2 fingers, on the right for the breadth of one finger. Large rosary. Rather heavy bulging of the epiphyses. The spleen reaches about 2 fingers' breadth below the edge of the thorax and is a little firmer than normally. *Roentgen:* Cup-shaped bulging of the radius and ulna ends with only a trace of a calcification zone. This does not reach the peripheric zone, which is formed by a fringy, irregular, exceedingly thin calcification shadow. The picture indicates a severe active process.

Treatment: Reduced diet, cod-liver oil and *chloride of calcium* (5 gr. a day).

$^{14}/_{7}$. Lymfadinitis colli.

$^{18}/_{7}$. Pyelocystitis. The patient has had rather high irregular fever since the arrival till $^{18}/_{7}$.

$^{3}/_{8}$. Weight 6,600 gr. The large fontanel hardly $1^{1}/_{2}$ finger-tips broad with very nearly firm edges. Sutures quite firm. The bones of the skull firm. Large rosary. Rather heavy bulging of the epiphyses. *Roentgen:* Peripherically in the radius diaphysis two narrow calcification stripes with a few mms between them. Thin fringy shadows still visible in the peripherical of the calcification stripes. (Distinct signs of healing.)

Summary: After 5 weeks' treatment with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and *chloride of calcium,* healing of an intensive craniotabes. Roentgenologically, distinct signs of improvement of a severe active process.

Discussion and Summary.

Let us now try to arrive at a comprehensive view of the facts which appear in the material exhibited above. In order to be able to give such a synopsis in as few words as possible and to make it easier for the reader to judge about the material, I have drawn up the adjoining table. This table, however, needs the following explanation. In the table, the estimation of the *clinical* improvement has been made *exclusively with regard to the softening in the bones of the skull* which was present at the beginning of the treatment. This because the rachitic softening of the bones of the skull is the only rachitic change, where the improvement or the change for the worse is to be accurately and really objectively determined through clinical examination alone, and this especially in case of such a short time of observation as must be available if spontaneous healing is to be excluded with any degree of probability. (Also in the summaries given in the reports for each special case, the *clinical* judgment of the improvements has been given essentially on the basis of the observed changes in an existing craniotabes. It is true that the improvement of the craniotabes has nearly always been accom-

panied by an improvement of many other clinical rachitic symptoms, but as their absence or presence has no sure diagnostic value and as in judging of these improvements we have generally to rely upon a more subjective estimation, I have left this circumstance almost out of consideration.)

The Roentgen examination refers, as is shown in the reports of the cases, in every case to the bones of the wrists; only in a few cases other bones have been examined as well. This for economical reasons. The table shows that the healing of the changes of the scull generally has introduced the healing in other parts of the skeleton, but that this does not always occur, is likewise shown by the table.

An examination of the table, and also naturally a detailed scrutiny of the reports, will show, as far as I can see, that the medicinal-dietetical treatment and the light treatment have about the same considerable healing effect on the rachitis. The judgment will be the same with regard to the clinical picture as well as to the result of the Roentgen examinations. Still we have to observe that this judgment, inasmuch as it refers to the bone changes followed roentgenologically, cannot be regarded as fully reliable. For it is possible that there would have appeared a difference in the rapidity of the healing process, if there had been an opportunity of making the Roentgen examinations with shorter intervals than was done, generally a month. Still I believe myself justified in assuming, already by reason of the above-mentioned examination, that the difference in the healing value of the two methods which may be apparent with more frequent Roentgen examinations (and here I must add, in the study of a far richer material than that at my disposal) will not be found to be of any very great practical importance.

This supposition of mine is also justified by the unexpected result of the combination of medicinal-dietetic treatment and light treatment which I have undertaken in some of my rachitis cases (the 5 cases in Series III). It might have been expected that such a double treatment of the rachitis would lead to a quite specially rapid healing of the

Series Number	Case Number	Age at the beginning of the treatment	Treatment	After 1—1½ month	
				Clinically	Roentgenologically
I	1	5/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium	considerable improvement	considerable improvement
I	2	1 8/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium		considerable improvement
I	3	1 1/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium	considerable improvement	improvement
I	4	10/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium	healed	no improvement
I	5	1 1/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate ef calcium	complete healing	healing
I	6	10/12	Reduced diet, cod-liver oil and phosphate of calcium	improvement	improvement
II	7	10/12	Quartz lamp and ample diet	complete healing	healing
II	8	1 11/12	Quartz lamp and ample diet		decided improvement
II	9	1 3/12	Quartz lamp and ample diet		improvement
II	10	7/12	Quartz lamp and ordinary diet	considerabe improvement	improvement
II	11	7/12	Quartz lamp and ordinary diet		improvement
II	12	1 10/12	Quartz lamp and ample diet		distinct improvement
III	13	2	Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp		distinct improvement
III	14	4/12	Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp	considerable improvement	
III	15	9/12	Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp	almost healed	improvement
III	16	1 10/12	Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp	considerable improvement	considerable improvement
III	17	11/12	Reduced diet, cod-liver oil, phosphate of calcium and quartz lamp	almost healed	improvement
IV	18	10/12	Reduced diet, cod-liver oil, later also phosphate of calcium	improvement	improvement
IV	19	1 4/12	Quartz lamp, cod-liver oil, phosphate of calcium and ample diet		
IV	20	1 10/12	Ample diet, no other treatment		
IV	21	10/12	Reduced diet, cod-liver oil and *chloride of calcium*	healed	distinct improvement

e treatment.

After 2 months		After 3—3½ months		Remarks
Clinically	Roentgenologically	Clinically	Roentgenologically	
aled	steadily healing			
	continued improvement		not continued improvement (rapid rising of the weight!)	
aled	healed			
	signs of healing		continued healing	
				Slight Roentgen changes at the beginning of the treatment
aled	continued improvement			
				The rachitis on the way of healing at the beginning of the treatment; twin child with no. 18
	continued improvement			Combination with tbc. pulm.; twin child with no. 20.
aled	continued improvement			
ost healed	not continued improvement			Inconsiderable Roentgen changes at the beginning of the treatment
ost healed	continued improvement			
	continued improvement			
	nearly healed		completely healed	
tinued provement	slight improvement			Light treatment only one month
aled	continued improvement			
aled	continued improvement			
aled	healed			
tinued provement	deterioration	healed	considerable improvement (after 4 months' treatment healed)	Twin child with no. 7; the rachitis in no. 18 intenser than in no. 7
provement		healed	slight deterioration (after 4 months' treatment improvement)	
	improvement		considerable improvement	Combination with tbc. pulm.; twin child with no. 8

disease. An examination of the table and of the details in the reports shows, however, that the cases which have been subject to this double treatment, can not with certainty be said to have healed more quickly, either clinically or roentgenologically, than the cases which have been treated only with one or the other method. Still it stands to reason that even this latter judgment must be taken with the same reservation as was made with regard to the relative values of the medicinal-dietetic treatment and the light treatment. If it would appear, also with continued and more extensive examinations, that the combined medicinal-dietetic and light treatments do not lead to appreciably quicker results than the treatment with one or other of these methods, this circumstance might be explained thus, that each one of these two methods alone leads to very favorable, perhaps optimal healing conditions, why a combination of both methods does not in any considerable degree accelerate the healing.

If we consider what has now been said, as well as circumstances which are generally known to us, the question whether in a special case the medicinal-dietetic treatment or light treatment is indicated will be easily answered. The medicinal-dietetic treatment is specially indicated *firstly* in all the numerous cases where the child is manifestly overfed (the overfeeding is then generally at least an important concurrent factor in the genesis of the disease), and *secondly* when the outward circumstances (*e. g.* long way to a physician, lack of suitable source of light, illness in the child which forbids removal to the place of treatment) make the arranging of light treatment impossible, and the child's state of nutrition does nor counterindicate a relative inanition for some time. The method of light treatment is specially indicated *firstly* in those cases where the state of nutrition is such that the child might be injured by a period of relative inanition, and *secondly* in those cases where the child suffers from an illness (in this connection specially tuberculosis, active or inactive, latent or manifest) of a kind or in a stage which makes it desirable to keep the child in a specially good state

of nutrition. The light treatment exercises, as is shown from my material (see Series II and specially Cases Nos. 9 and 12), its favorable effect with ordinary and even ample diet.

I will conclude my account with a few words about each of the cases in Series IV. Case 18 shows that in treatment with reduced dietary and phosphorus cod-liver oil the Roentgen picture sometimes will show a change for the worse in the bone process and that it may be supposed, at least in this case, that this unfavorable change is due to too small a dose of phosphate of calcium in the reduced diet. For the case shows rapid improvement when phosphate of calcium is given, though the treatment otherwise is unchanged, with reduced diet and phosphorus cod-liver oil.

Case 19 was treated differently from any of the other cases, that is to say, with ample diet, phosphorus cod-liver oil and phosphate of calcium and besides with quartz lamp. This case certainly improved during the treatment in question, but the improvement was decidedly slow and was interrupted during some time by a deterioration, demonstrable roentgenologically.

Case 20 shows a circumstance in which there is *a priori* no reason for astonishment, and that is that the healing of rachitis may set in without any special treatment, especially if the child gets good general nursing. The child of Case 20, however, is twin to the child of Case 8. Both these children, who suffered from a quite equally developed, severe rachitis and also from a tuberculous lung process of about the same degree in both, were treated dietetically in the same way, that is, with ample diet which in both cases was quantitatively and qualitatively perfectly similar. One of the twins (Case 8), however, was given light treatment, while the other one (Case 20) was not subject to this treatment. In spite of this difference in the treatment, however, the rachitis which was equally severe in both children was healed very nearly equally quickly. This shows, what we might have been certain of beforehand, that the questions here dealt with need a vast material to allow a sure opinion to be

arrived at, and that this is specially the case when the treatment is begun at an age in the child, when the rachitis shows a great tendency for spontaneous healing.

Case 21 was treated with reduced diet, phosphorus cod-liver oil and *chloride of calcium* (5 gr. pro die) instead of phosphate of calcium. This case went towards healing in about the same way as the cases treated with reduced dietary, phoshorus cod-liver oil and *phosphate of calcium*. As for the reason which made me use chloride of calcium in this case instead of phosphate of calcium, I will perhaps come back to that on another occasion.

AUS DEM SACHS'SCHEN KINDERKRANKENHAUS, STOCKHOLM.
CHEFARZT: DR. MED. HARALD ERNBERG.

Erfahrungen mit Buttermehlnahrung.

Von

HARALD ERNBERG.

Seit Beginn des Jahres 1919 habe ich mich bei Auffütterung untergewichtiger Säuglinge der Buttermehlnahrung CZERNY's und KLEINSCHMIDT's bedient und ich will hier in Kürze über meine Erfahrungen berichten.

Die Zubereitung der Nahrung geschah auf die Weise, die CZERNY und KLEINSCHMIDT in ihrer Publikation 1918[1] angegeben hatten. Was die Dosierung betrifft, so habe ich ebenso wie die genannten Autoren keine grösseren Mengen gegeben als 200 g per kg Körpergewicht, oft auch weniger, und die Gesamtmenge der Nahrung in 24 Stunden hat nie 1,000 g überschritten.

Seit der Mitteilung CZERNY's und KLEINSCHMIDT's ist, wie bekannt, eine ganze Reihe von Arbeiten über diese Nahrung publiziert worden. Ich glaube aber meine Erfahrungen doch mitteilen zu sollen, die auf einem grossen Material basiert sind.

Wenn es sich darum handelt, eine derartige Ernährungsmethode richtig einzuschätzen, so scheint es mir von Wichtigkeit, sein Urteil nicht auf zu wenig Fälle und nicht auf eine zu kurze Erprobungszeit zu stützen.

[1] Über eine Buttermehlnahrung für schwache Säuglinge. Jahrbuch f. Kinderheilk. 1918.

Der Gesundheitszustand in einem Säuglingskrankenhaus — wenn ich mich so ausdrücken darf — wechselt sowohl in Hinsicht auf den Charakter der aufgenommenen Fälle als — und das ist nicht weniger bedeutungsvoll — in Hinsicht auf die in gewissem Ausmass unvermeidlichen, mehr oder minder unangenehmen Perioden parenteraler Infektionen. Dieselben können periodenweise leichte, periodenweise schwerere Ernährungsstörungen mit sich bringen. Man muss beobachten können, wie die Kinder, die mit einem gewissen Mittel ernährt werden, auch einer derartigen eventuellen Belastungsprobe in Form einer solchen Infektion widerstehen können. Das Urteil wird wohl recht verschieden ausfallen, wenn man das Mittel ausschliesslich während einer guten Periode erprobt oder nur während einer schlechten — wenn man an einem Spital arbeitet, das im ganzen und grossen gute Möglichkeiten hat, die wirklich schweren nosokomialen Infektionen in Schach zu halten, oder unter gegenteiligen Verhältnissen. In infektionsfreien Zeiten geht es oft sehr gut mit einem wie dem anderen künstlichen Ernährungsmittel — vorausgesetzt, dass keine allzuschweren Verstösse gegen allgemein anerkannte Prinzipien betreffs der Kalorienzufuhr und der Proportionen gemacht werden. Ich bin überzeugt, dass hierin ein guter Teil der Erklärung für die wechselnden Urteile liegt, die man in der pädiatrischen Litteratur über ein und dieselbe Ernährungsmethode findet. Auch wenn dies vielleicht von allen theoretisch anerkannt wird, so ist es doch etwas, was wohl betont zu werden verdient.

Was das Material des Krankenhauses betrifft, dem ich vorstehe, so enthält es sowohl eine grosse Anzahl schwer kranker Kinder als auch recht zahlreiche debile. Ernährung an der Brust ist im Krankenhause gut zu beschaffen. Die Isolierungsmöglichkeiten sind ziemlich zufriedenstellend, wenn auch nicht ideal.

Drei und einhalb Jahre — die Zeit während welcher die Buttermehlnahrung im Spital erprobt wurde — ist eine so lange Zeit, dass die Verhältnisse bezüglich der Natur der Fälle beträchtlichem Wechsel unterlagen.

Wie einige andere, die nach CZERNY und KLEINSCHMIDT diese Nahrung versucht haben, habe ich sie nicht nur bei kleinen und untergewichtigen Kindern in den allerersten Monaten sondern auch etwas älteren Kindern im ersten und in einigen Fällen auch im zweiten Lebensjahr verabreicht, wenn der Zustand und die Symptome des Kindes zu einem Versuch aufzufordern schienen.

Wenn ich von den Fällen in der Privatpraxis und einer Anzahl von poliklinischen Fällen absehe und mich nur an jene Fälle halte, wo die Buttermehlnahrung im Krankenhause angewendet worden ist, so verteilen sich die Fälle nach dem Alter, in dem das Kind mit dieser Nahrung begann, in folgender Weise:

0—3	Monate alt	212	Fälle
3—6	» »	80	»
6—9	» »	58	»
9—12	» »	11	»
1—2	Jahre »	14	»
	Summe:	375	Fälle

Bei einer geeigneten Auswahl der Fälle möchte ich das Resultat der Ernährung mit Buttermehlnahrung als gut bezeichnen und um CZERNY und KLEINSCHMIDT zu zitieren »im Vergleich zu allen anderen Erfolgen, die wir bisher bei künstlicher Ernährung gesehen haben, in mannigfaltiger Beziehung bemerkenswert».

In der Mehrzahl der Fälle ist die Gewichtszunahme sehr zufriedenstellend, mit einer auffallend gleichmässigen Gewichtskurve. Im allgemeinen sieht man keine grösseren Schwankungen in der Kurve, als sie auch bei Brustkindern vorzukommen pflegen. Diese gleichmässig verlaufende Gewichtskurve sieht man besonders oft bei den zartesten Kindern und den debilen. Bei etwas älteren Kindern ist das Resultat in dieser Beziehung wie in anderen weniger sicher. Bei den Kindern, die eine zufriedenstellende Gewichtszunahme aufweisen, habe ich dieselbe günstige Entwicklung auch im

übrigen konstatiert, die CZERNY und KLEINSCHMIDT u. a. hervorheben, geringeren Meteorismus, als man sonst meist bei künstlicher Ernährung findet, gute Hautfarbe, guten Turgor, guten Panniculus, sozusagen an richtiger Stelle. Mit einem Wort, das Kind bekommt ein Aussehen und einen Ernährungszustand, die mehr denen eines Brustkindes gleichen, als man es *im allgemeinen* bei artifizieller Ernährung mit den gewöhnlichen, verhältnismässig fettarmen Milchmischungen sieht.

Für welche Fälle eignet sich nun die Buttermehlnahrung?

Es wäre leicht, eine Anzahl geglückter Fälle mit schönen Gewichtskurven mitzuteilen. Unter günstigen Umständen kann man indes solche mit nahezu jeder beliebigen Nahrung bekommen, die einigermassen vernünftig zusammengesetzt ist. Derartige Kurven sagen deshalb recht wenig.

Ebenso ist eine Statistik über geglückte und nicht geglückte Fälle von ziemlich geringer Bedeutung. Wenn es sich um eine diätetische Behandlung verschiedenartiger Zustände und Krankheiten handelt, die teilweise schwer von einander abzugrenzen sind, kann eine derartige Statistik nicht mit einer anderen verglichen werden.

Ich beschränke mich deshalb auf allgemeine Gesichtspunkte und vor allem halte ich es für wichtig, klarzustellen, welche Nachteile die Verwendung des Mittels mit sich bringt oder mit sich bringen könnte.

Aus theoretischen Gründen liegt die Annahme nahe, dass eine so fettreiche Nahrung sich für Fälle mit Erbrechen nicht eignen würde. In sehr seltenen Fällen zeigte sich diese Befürchtung als gerechtfertigt. Ich möchte hier einen Fall mit Pylorospasmus erwähnen, bei dem das typische Erbrechen unter unserer gewöhnlichen Behandlung mit Brustmilch nebst anderen Massregeln nahezu verschwand. Nach ungefähr einer Woche wurde mit Buttermehlnahrung begonnen. Darauf trat eine deutliche Verschlechterung ein, mit häufigerem und heftigem Erbrechen. Besserung bei der alten Diät. Nachdem das Kind durch einige Wochen bei dieser Kost belassen worden, wurde sie vom neuem durch Buttermehlnahrung ersetzt und

jetzt ging es vortrefflich. Der Pylorospasmus nimmt indes in Hinsicht auf die Genese des Erbrechens eine Sonderstellung ein. Bei Erbrechen anderer Art, wie bei habituellem und dyspeptischem, hält dasselbe bei Ernährung mit Buttermehlnahrung gewöhnlich an, kann vielleicht auch etwas zunehmen, aber tut es bei weitem nicht immer, und ich habe wegen derartigen Erbrechens das Kind nicht auf eine andere Diät zu setzen brauchen.

Akute Diarrhöe ist natürlich eine bestimmte Kontraindikation gegen die Anwendung der Buttermehlnahrung, was nicht zu hindern braucht, dass man, wo Gründe dafür vorliegen, mit dieser Ernährung beginnt, nachdem einige Zeit nach Ablauf der Diarrhöe vergangen.

Die Buttermehlnahrung darf nicht zur Anwendung kommen — was auch mehrere Verfasser betont haben — bei gewissen chronischen Ernährungsstörungen, bei solchen Fällen von Atrophie nämlich, die mit Diarrhöe und herabgesetztem Allgemeinzustand verbunden sind. Je mehr sich das Kind dem Symptomenbild nähert, das Finkelstein Dekomposition nennt, desto vorsichtiger muss man sein, und dasselbe gilt, wenn es sich um einen ernsten septischen Zustand handelt.

Eine andere Gruppe von Fällen, bei welchen Buttermehlnahrung gleichfalls kontraindiziert ist, lässt sich schwer abgrenzen. Es sind dies solche Fälle, die bei parenteralen Infektionen leicht mit Diarrhöe und bedeutendem Gewichtsabsturz reagieren. Das kann allerdings, wie bekannt, bei jeder Nahrung vorkommen, aber es scheint, als ob das Risiko bei Ernährung mit Buttermehlnahrung in solchen Fällen relativ gross wäre. Es sind Fälle mit letalem Verlauf beschrieben worden, bei welchen man dieser Ernährungsart den unglücklichen Ausgang zuschreiben wollte. Ich selbst habe keinen solchen bei derartigen Fällen erlebt. So oft sich ähnliche Symptome zeigten, glückte es über die Gefahr hinwegzukommen, indem nach vorausgeschickter Wasserdiet wieder Buttermehlnahrung in steigenden Dosen gegeben wurde oder bei drohenderen Fällen Brustmilch event. kom-

biniert mit Buttermilch, Eiweissmilch oder eine andere bei Diarrhöe geeignete Nahrung.

Es scheint also, als ob auch diese Form von fettreicher künstlicher Nahrung in dieser Hinsicht ihren sehr bedeutungsvollen schwachen Punkt hätte. Im vorhinein zu entscheiden, welche Kinder diese Neigung zu einer solchen Reaktion auf parenterale Infektionen haben, ist nur bis zu einem gewissen Grad möglich. Eine Anamnese, die über wiederholte, akute Digestionsstörungen berichtet, ebenso ein Ausbleiben einer Gewichtszunahme mit Tendenz zu losen Stühlen bei Ernährung mit Buttermehlnahrung sind Umstände, die zur Orientierung und Warnung dienen können.

In Fällen von exsudativer Diathese mit ausgebreitetem Exzem habe ich im allgemeinen Buttermehlsuppe nicht gegeben und kann deshalb über diesen Punkt kein Urteil abgeben.

Es ist behauptet worden, dass Buttermehlnahrung die Entstehung von Rachitis begünstigen würde. Ich kann diese Auffassung nicht teilen. Es sind die zartesten, untergewichtigen und debilen Kinder, bei welchen die schönsten Resultate mit dieser Ernährung erzielt werden. Bei den debilen Kindern entwickelt sich aber, wie bekannt, so gut wie regelmässig eine Rachitis, besonders in Form von Kraniotabes. Ich kann nicht finden, dass diese Kraniotabes hochgradiger wird oder früher zum Vorschein kommt, wenn man diese Ernährung anwendet, als bei Brustmilch. Aber wahrscheinlich ist es so, dass eine Überernährung die Entstehung der geschilderten Rachitis begünstigt; und eine Überernährung muss vermieden werden. Andererseits scheint mir, dass man diese Rachitis bei den debilen Kindern nicht allzu schwer nehmen darf. Sie bildet sich ja gewöhnlich in ziemlich regelmässiger Weise zurück. Betreffs der später auftretenden Rachitisformen bei älteren, nicht debilen Säuglingen habe ich solche nicht häufiger und nicht hochgradiger gefunden als bei einer anderen rationell geleiteten artifiziellen Ernährung.

Ich gehe nun an den Versuch, jene Gruppen von Fällen

zu charakterisieren, bei welchen das Nahrungsmittel indiziert ist und in vielen Fällen ausgezeichnete Resultate gibt.

Schon die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Altersklassen in meiner obenerwähnten Kasuistik deutet darauf, dass es das erste Halbjahr und ganz besonders die ersten drei Monate sind, in welchen ich die Anwendung dieses Mittels speciell am Platz gefunden habe. Meine Kasuistik umfasst 292 Fälle im Alter bis zu 6 Monaten und davon 212 unter 3 Monaten.

Ein grosser Teil dieser letzteren sind debile Kinder. Einige von ihnen sind schon vom Alter von einigen Tagen angefangen, durch eine Zeit mit Buttermehlnahrung ernährt worden. Bei der Mehrzahl dieser vorzeitig geborenen Kinder war jedoch der Vorgang ein anderer. Solche Kinder sind bekanntlich so hochgradig empfindlich gegen Infektionen, dass man nicht gut umhin kann, ihnen in der ersten Zeit jene Nahrung zu geben, die ihnen die grösste Immunität verleiht, d. h. Brustmilch, in dem Ausmass, als solche zur Verfügung steht. Wenn das Kind dann in seinem Allgemeinzustand, dem Temperaturverhalten, etz. die Anzeichen erkennen lässt, dass die allergefährlichste Periode — eine oder vielleicht mehrere Wochen — vorüber ist, bin ich allmählich zur Buttermehlnahrung übergegangen. In den Fällen, wo die Ernährung teilweise aus Muttermilch bestehen konnte, wurde ein Allaitement mixte mit Buttermehlsuppe eingeleitet. Fälle der letztgenannten Art gedeihen allerdings häufig auch bei Verwendung einer gewöhnlichen Milchmischung als Beinahrung gut, aber Buttermehlnahrung scheint mir bei zahlreichen Fällen überlegen. Solche Kinder nehmen oft nur wenig Nahrung und der hohe Kaloriengehalt der Buttermehlnahrung ist da natürlich ein Vorteil und trägt wohl in einigen Fällen zu den guten Resultaten bei.

Schwieriger ist es, etwas über den Erfolg vorherzusagen, wenn man das Mittel bei etwas älteren Säuglingen versuchen will. Es kommen da zunächst solche künstlich ernährte Säuglinge in Betracht, die im Gewicht stehen geblieben und bei denen gewöhnliche Milchmischungen zu keinem Resultat

geführt haben — im obigen habe ich auseinandergesetzt, wo das Mittel nicht in Frage kommen kann. Auch bei vielen von diesen etwas älteren Säuglingen sieht man eine sehr befriedigende Entwicklung. Bleibt die erwartete Gewichtszunahme — eine Woche oder etwas darüber — aus, so habe ich den Eindruck, dass es im allgemeinen besser ist, den Versuch aufzugeben. Die Buttermehlsuppe wird im allgemeinen gerne genommen und das ist wohl eine der Ursachen, warum sie bei neuropathischen, durch Infektionen und Ernährungsstörungen geschwächten Säuglingen mit schlechtem Appetit eine Wendung zum besseren in der Entwicklung herbeiführen kann. In einzelnen Fällen kann das Mittel sogar bei über ein Jahr alten Kindern mit Vorteil angewendet werden. Es muss da wie bei älteren Säuglingen mit geeigneten Beigaben wie Vegetabilien, eventuell Zwieback u. dgl. kombiniert werden.

Wie lange soll man mit der Verabreichung der Buttermehlsuppe fortsetzen, wenn die Gewichtszunahme und die Entwicklung des Kindes im übrigen zufriedenstellend verläuft?

In einer Reihe von Fällen haben wir diese Ernährung durch einige Monate fortgesetzt, ohne davon irgendwelche Ungelegenheiten zu sehen. (Eine grosse Zahl von Fällen wird poliklinisch weiter im Auge behalten, nachdem sie aus dem Krankenhause entlassen sind.) In der letzten Zeit haben wir indessen das Prinzip verfolgt, nicht unnötig lange bei dieser Nahrung zu bleiben. Wenn die Entwicklung genügend stetig und gut schien und die Wahrscheinlichkeit vorlag, dass das Kind sich auch bei einer gewöhnlichen Milchmischung gut weiterentwickeln würde, sind wir zu einer solchen übergegangen. Dies besonders, wenn das Kind aus dem Krankenhause entlassen wurde und wir nicht sicher waren, die Ernährung später kontrollieren zu können. Dabei war u. a. folgender Grund massgebend: Im allgemeinen ist im Volke die Vorstellung stark eingewurzelt, dass eine Milchmischung mit zunehmendem Alter des Kindes »kräftiger» gemacht werden müsse. Wenn nun die Gewichtszunahme in einem Falle, der zuhause mit Buttermehlsuppe ernährt wurde, ausblieb, habe ich mehrere Male gesehen, dass die Mutter oder die

Pflegemutter auf eigene Faust die Zusammensetzung der Nahrung verändert oder die Quantität in einer Weise erhöht, die riskabel sein kann. Ebenso ist es nicht ungewöhnlich, dass die Nahrung von einer Familie der anderen empfohlen wird und auf diese Weise mitunter in ungeeigneten Fällen zur Anwendung kommt.

Als Normalnahrung bei Flaschenernährung von Säuglingen passt die Buttermehlsuppe nicht und dazu wurde sie auch nicht empfohlen.

Worauf die guten Resultate der Buttermehlnahrung beruhen und ebenso auf die Ursachen für die Begrenzung ihrer Eignung will ich in diesem Zusammenhange nicht eingehen. Ob oder inwieferne die Modifikationen in der Zusammensetzung des Nahrungmittels, wie sie EPSTEIN[1] u. a. vorgeschlagen — niedrigerer Fettgehalt, etz. — der ursprünglich angegebenen Zusammensetzung vorzuziehen sind, darüber kann ich mich vorläufig nicht aussprechen.

Zusammenfassung.

Buttermehlnahrung in der ursprünglich von CZERNY und KLEINSCHMIDT beschriebenen Zusammensetzung und in einer Dosierung, die nie 200 g per kg Körpergewicht überstieg, wurde bei 375 klinisch beobachteten Fällen angewendet.

Das Resultat war zufriedenstellend, besonders für debile und zarte untergewichtige Säuglinge in den allerersten Monaten, eventuell als Allaitement mixte.

Auch bei älteren Säuglingen habe ich in zahlreichen Fällen gute Erfolge von dieser Nahrung gesehen. Sie wäre da für Fälle mit schlechter Gewichtszunahme, bei der die gewöhnlichen Milchmischungen nicht zum Ziel geführt, zu reservieren, ist aber nicht anzuwenden: bei Diarrhöe, bei *schweren* chronischen Ernährungsstörungen, oder bei Fällen mit der ausgeprägten Neigung, bei parenteralen Infektionen

[1] Zur Frage der Buttermehlnahrung. Med. Klin. 1921.

mit Diarrhöe und bedeutendem Gewichtsabfall zu reagieren. Sie scheint mir nicht mehr zu Rachitis zu disponieren als andere rationell geleitete künstliche Ernährung.

Das Mittel soll ein Diäteticum in der Hand des Arztes sein und eignet sich nicht als Normalnahrung bei künstlicher Ernährung.

Sur le mode d'apparition de la chorée.

Par

RAGNAR NORDGREN,

Stockholm.

Vers le nouvel an 1921 je fus frappé de la quantité des cas de chorée en traitement à l'hôpital des enfants »Samariten». Je me rappelai alors d'avoir observé que les cas de chorée avaient été plus nombreux à certaines époques à d'autres au contraire le nombre en avait été moindre ou baissé jusqu'à zéro. Pour étudier cette question et pour savoir, si la chorée, considérée par la plupart des auteurs comme une maladie infectieuse de nature rhumatismale ou autre, se présentait comme c'est le cas de quelques autres maladies infectieuses, plus fréquemment à certaines époques qu'à d'autres, j'ai parcouru tous les recueils d'observations de l'hôpital, à partir du 1er Février 1909, la date où le nouveau bâtiment fut ouvert au public. Cet examen a donné pour résultat que la chorée avait été plus fréquente à l'hôpital à certaines époques qu'à d'autres. J'ai communiqué ce résultat à la section pédiatrique de la société des Médecins Suédois à l'automne 1921. Afin de me procurer une plus grande quantité de cas à examiner au point de vue voulu et de rendre ainsi le résultat de mes recherches plus démonstratif, j'ai étendu mes recherches sur la chorée et parcouru les recueils d'observations des autres hôpitaux d'enfants de Stockholm, avec exception de l'hôpital Sachs, où aucun cas de chorée n'avait été soigné. Ces recherches s'étendent sur un laps de temps allant du 1er Octobre 1908 jusqu'à la fin de l'année 1921.

En étudiant la littérature relative à cette maladie on trouve que la »danse de saint Guy» s'est présenté à plusieurs reprises pendant le Moyen-âge, sous forme d'épidémies, dont la nature hystérique est indubitable; cependant, des cas isolés de véritable chorée s'y sont certainement trouvés. Il est impossible de savoir, s'il y a eu des épidémies de chorée, parcequ' avant le début du 19ème siècle on ne savait pas distinguer cette maladie d'avec d'autres affections de »nature convulsive». Il est vrai que déjà en 1688 SYDENHAM avait fait une description exacte de la maladie, et l'avait séparée des autres maladies à secousses musculaires, mais son travail resta a peu près inconnu. SCHÆFFER non plus par sa description de la chorée ne réussit pas d'attirer l'attention sur la différence entre cette maladie et les autres affections convulsives. Ce n'est qu'en 1810 que BOUTEILLE fit reconnaître au monde médical que la chorée est une maladie distincte. Tant que je sache, aucune épidémie de chorée au siècle dernier n'a été décrite.

Je passe maintenant aux cas de chorée de Stockholm que j'ai réunis. Sur le tableau, fig. 1, sont portés tous les cas de chorée et d'affections rhumatismales, auxquelles avec la polyarthrite je rattache des maladies apparentées à celle-ci, comme l'endo- et la péricardite, la purpura rhumatica et autres. La disposition du tableau permet de voir combien de tels malades sont entrés dans les hôpitaux pendant chaque mois.

Evidemment il aurait été mieux si j'avais pu donner le nombre des cas qui sont tombés malades dans chaque mois. Cela a été impossible en ce qui concerne la chorée, parceque les notes concernant les malades ne contiennent souvent rien à ce sujet et que, vue la nature de la maladie, le moment où elle débute n'a pu être fixé d'une façon rigoureuse dans un grand nombre de cas. Cependant, le tableau a de la valeur, il nous montre en effet le nombre des personnes tombées malades à une certaine époque, dont les limites, il faut l'avouer, ne sont pas très précises.

Les cas d'affections rhumatismales sont également marqués sur le tableau dans la colonne du mois où ils sont entrés à

l'hôpital. Pour cette dernière catégorie de malades il aurait été plus facile de les noter suivant la date de début de la maladie mais j'ai préféré d'appliquer le même principe pour les deux espèces de maladies. A cause de la nature des affections rhumatismales avec leur stade initial le plus souvent grave et précipité, ces cas sont en générale hospitalisés bientôt après le début de la maladie, ce qui n'est pas le cas pour les choréiques. En étudiant la fréquence des deux groupes de maladies sur le tableau il faut donc en tenir compte, de façon à ne pas trop insister sur le mois dans lequel elles sont notées.

Quand on examine le tableau on trouve d'abord qu'à certaines époques il y a eu une grande quantité de cas de chorée, puis, qu'à d'autres moments ces cas ont complètement manqué ou ont été très rares. Ainsi d'Octobre 1908 à Avril 1909 (7 mois) il y a eu 30 cas de chorée (en moyenne 4,3 cas par mois); de Septembre 1910 à Mars 1911 (7 mois) il y a 27 cas (3,9 par mois); de Janvier à Mars 1912 (3 mois) 12 cas (4 cas par mois); de Janvier à Avril 1913 (4 mois) 17 cas (4,2 par mois); de Février à Mai 1914 (4 mois) 15 cas (3,7 cas par mois); de Décembre 1915 à Mars 1916 (4 mois) 16 cas (4 cas par mois); d'Octobre 1919 à Mai 1920 (8 mois) 42 cas (5,2 par mois) et de Septembre 1920 à Avril 1921 (8 mois) 32 cas (4 cas par mois). Durant les 13 années et 4 mois, dont s'occupent mes recherches, les cas de chorée ont donc été assez nombreux pendant 8 périodes. La durée de ces périodes varie entre 3 et 8 mois. On remarque à d'autres époques aussi une certaine accumulation des cas. Ainsi de Janvier à Février 1910 (2 mois) 7 cas (3,5 par mois); en Novembre 1911 (1 mois) 3 cas; en Octobre 1912 (1 mois) 4 cas, en Juillet 1913 (1 mois) 3 cas; de Septembre 1914 à Janvier 1915 (5 mois) 13 cas (2,6 par mois); de Octobre à Novembre 1916 (2 mois) 7 cas (3,5 par mois); de Janvier à Avril 1917 (4 mois) 10 cas (2,5 par mois); de Juillet à Octobre 1917 (4 mois) 7 cas (1,8 par mois); en Janvier 1918 (1 mois) 3 cas; en Janvier 1919 (1 mois) 3 cas. Donc en somme 10 périodes de 1 à 5 mois de durée. Pendant le reste du temps

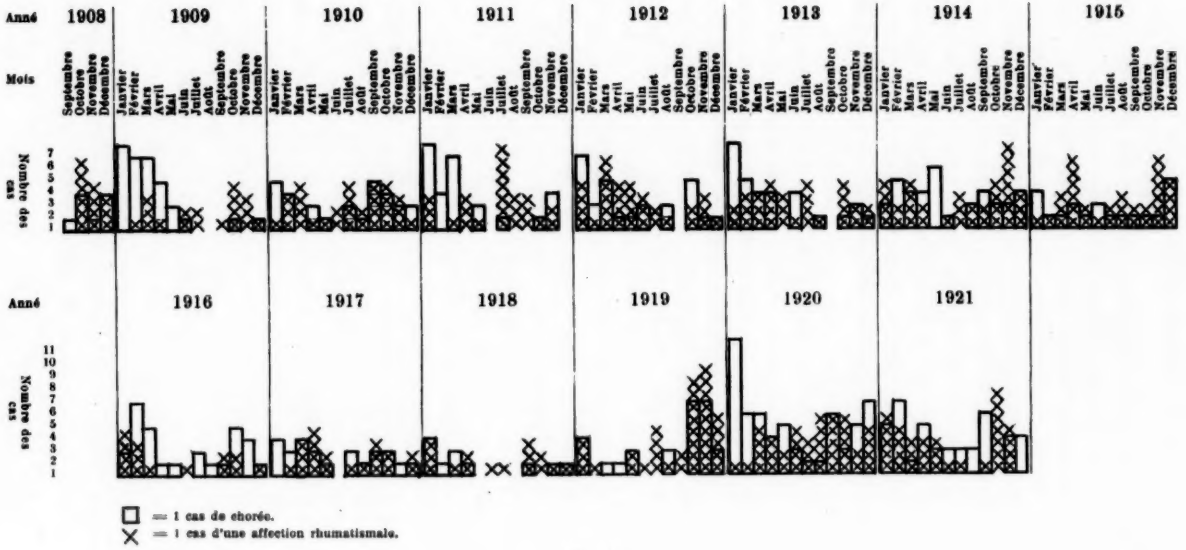

Année
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
Février
Mars
Avril
Mai
Juin
Juillet
Août
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Mois
Nombre des cas
1 2 3 4 5 6 7
Année
1916
1917
1918
1919
1920
1921
Nombre des cas
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
= 1 cas de chorée.
= 1 cas d'une affection rhumatismale.

Fig. 1.

aucun ou très peu de cas de chorée sont entrés das les hôpitaux d'enfants.

La plupart des auteurs considèrent que l'infection est à la base de la chorée et que cette infection est le plus souvent d'ordre rhumatismal. Ainsi ROGER conçoit la chorée, le rhumatisme et l'endocardite comme trois noms de la même maladie (les trois termes d'une même phase pathologique), WOLLENBERG la considère comme une affection métarhumatismale, analogue aux paralysies postdiphtériques. Il est donc de grand intérêt de rechercher s'il y a quelque rapport entre les variations de fréquence des deux genres de maladies. H. MEYER croit avoir observé un tel rapport à l'hôpital d'enfants de Bâle. Examine-t-on le tableau à ce sujet on trouve tout d'abord que les maladies rhumatismales se présentent à certaines époques en quantité assez grande, à d'autres époques plus rarement ou même y font défaut, puis on trouve que les périodes caractérisées par la fréquence de ces maladies coïncident, à tout prendre, avec celles où la chorée est fréquente. Ainsi d'Octobre 1908 à Avril 1909 il y a 18 cas de maladies rhumatismales et 30 cas de chorée, de Juin 1910 à Mai 1911 nous trouvons 24 cas d'affections rhumatismales et 27 cas de chorée, de Septembre 1909 à Mai 1910 sont entrés 19 cas d'aff. rhum., mais seulement 12 cas de chorée et de Juillet à Novembre 1911 il y a eu 16 cas d'aff. rhum. et seulement 5 de chorée avec la plupart des cas rhumatismaux tombant au début de ces périodes. En même temps et un peu plus tard qu'a lieu l'augmentation de la chorée en Janvier—Mars 1912 les cas d'affections rhumatismales deviennent plus fréquents. De même on trouve une augmentation simultanée des hospitalisés des deux espèces à la fin de 1912 et au début de 1913, à la fin de 1913 et au début de 1914 et pendant la dernière moitié de l'année 1914. Pendant toute l'année 1915 et les 3 premiers mois de 1916 les affections rhumatismales sont assez nombreuses, suivies seulement en Décembre 1915—Mars 1916 d'une augmentation de la fréquence des cas de chorée. A partir de ce moment jus'qu'à la fin de 1919 la fréquence de la chorée et des affections rhumatismales baisse. A partir

d'Octobre 1919 jusqu'à Décembre 1921 on observe une récrudescence importante des deux maladies.

Les époques de l'année où les cas de chorée sont les plus nombreux sont, suivants certains auteurs (HAVER, WOLLENBERG) les mois de Février à Mai, suivant d'autres (KOCH) ils tombent dans le premier et le dernier trimestre de l'année. D'autres déclarent que cette maladie s'observe le plus souvent à l'automne. Dans le tableau suivant j'ai noté le nombre total des cas de chorée, entrés à l'hôpital pendant chaque mois et en vue d'une comparaison j'ai ajouté les cas d'affections rhumatismales rangés suivant le même principe. Ici ne sont pas compris les cas des quatre derniers mois de 1908, puisque le compte de cette année n'est pas complet. Ces cas n'entrent pas non plus dans la courbe fig. 2.

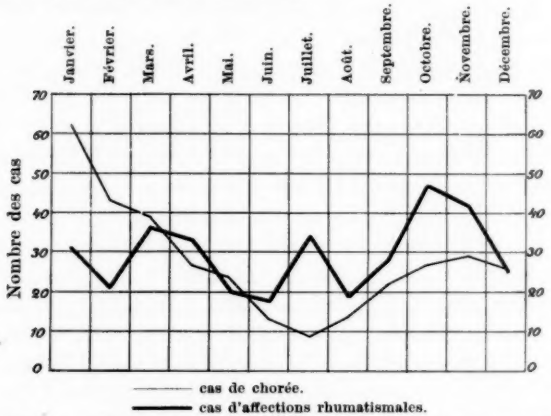


Fig. 2. Cas de chorée et d'affections rhumatismales repartis suivant leur hospitalisation pendant les différents mois.

	Nombre des cas:				
	de chorée	de rhumat.		de chorée	de rhumat.
Janvier	62	31	Juillet	9	34
Février	43	21	Août	14	19
Mars	39	36	Septembre	22	28
Avril	27	33	Octobre	27	47
Mai	24	20	Novembre	29	42
Juin	13	18	Décembre	26	25

Nous voyons donc que pendant les années que comprennent mes recherches, la chorée atteint le maximum de fréquence aux 3 premiers mois de l'année, qu'elle diminue peu à peu pour arriver à son minimum aux 3 mois de l'été. Les affections rhumatismales ont leur plus grande fréquence aux mois d'Octobre jusqu'à Avril. En Mai jusqu'en Août elles ont été plus rares, à l'exception de Juillet, où, chose singulière, un nombre aussi élevé que 34 a été observé. Ceci dépend en grande partie de ce fait qu'au mois de Juillet des années 1910, 11, 13 et 19 les cas de rhumatisme ont été très nombreux.

Ainsi que le démontre le tableau ci-dessus la chorée a sa plus grande fréquence pendant les mois froids. J'ai donc composé le tableau suivant de façon à réunir tous les cas de chorée et de rhumatisme hospitalisés pendant un an, à partir du 1er Juillet jusqu'à la même date l'année suivante. De cette façon on se rend compte du nombre des cas des deux maladies, observés entre deux époques à fréquence minima.

	Nombre des cas de:				
Années	chorée	rhumat.	Années	chorée	rhumat.
[1]1908—09	34	20	1915—16	23	27
1909—10	12	21	1916—17	23	15
1910—11	32	22	1917—18	16	15
1911—12	21	38	1918—19	10	15
1912—13	28	25	1919—20	46	44
1913—14	23	26	1920—21	38	43
1914—15	21	35	(1921	15	12)

Ce tableau nous apprend qu'un nombre beaucoup plus important de cas de chorée a été hospitalisé pendant certaines années que pendant d'autres. Ainsi les cas de chorée ont été particulièrement fréquente en 1908—09, 1910—11, 1912—13, 1919—20 et en 1920—21, tandisqu'un nombre très restreint a été observé 1909—10, 1917—18, et 1918—19. Si nous comparons les chiffres relatifs aux cas d'affections rhumatismales des mêmes années, nous trouvons un grand nombre

[1] Depuis le 1er Octobre.

de cas dans l'année 1911—12, donc juste entre deux années de haute fréquence de chorée; un grand nombre également dans l'année 1914—15 sans que vous trouvions une élévation spéciale dans le nombre des choréiques ni dans cette année-là, ni dans celle qui précède et la suit. Enfin nous constatons un grand nombre d'affections rhum. dans les années 1919—20 et 1920—21, en même temps que la chorée a été très fréquente. Dans les années 1916—17, 1917—18 et 1918—19 les deux espèces de maladies étaient rares.

Comme la chorée et les affections rhumatismales, d'après ce que je viens de montrer, vont de pair à un certain degré, et comme l'affection rhumatismale est considérée comme la cause la plus importante de la chorée, j'ai cherché à savoir le nombre des choréiques qui ont été atteints de quelque affection rhumatismale. J'ai trouvé alors que parmi les 343 cas de chorée, compris dans mes recherches, avec certitude 26 ont eu la fièvre rhumatismale avec ou sans lésions valvulaires, que 161 parmi les autres avaient des lésions valvulaires pour lesquelles aucune autre maladie que la chorée ne peut être décélée. 6 choréiques ont fait de l'endocardite pendant leur séjour à l'hôpital. (La plupart des lésions valvulaires ont été bénignes). 193 choréiques ont donc été atteints d'une affection rhumatismale ou apparentée au rhumatisme. Chez les autres 150 cas aucune telle affection n'a été trouvée.

En dehors du rhumatisme d'autres maladies infectieuses ont été citées comme cause de la chorée. De ces maladies j'ai trouvé la scarlatine dans 6 cas et l'amygdalite dans 2 cas. En parlant des maladies infectieuses comme cause de la chorée, je ne puis m'empêcher d'attirer l'attention sur le fait qu'à l'époque où Stockholm subissait la grave épidémie de grippe espagnole (du début de Juillet 1918 au mi-Juin 1919) très peu de cas de chorée furent traités aux hôpitaux d'enfants de la ville.

En dehors des maladies infectieuses (y comprises les affections rhumatismales) on admet la frayeur et d'autres facteurs psychiques comme causes pouvant provoquer la chorée. Dans 6 cas un tel facteur a été indiqué comme cause possible.

Tous les auteurs affirment que les filles sont plus souvent atteintes de la chorée que les garçons, le rapport est de 2 à 3 filles sur 1 garçon. Parmi mes 343 cas il y a eu 125 garçons et 218 filles, donc pas tout à fait 2 fois plus de filles que de garçons. Sur 367 cas d'affections rhumatismales il y avait 177 garçons et 190 filles, donc un peu plus de filles que de garçons. UNGER pense que les garçons et les filles sont atteints de rhumatisme en proportions égales. BARTHEZ et SAUNÉ estiment que les garçons sont plus souvent frappés de cette maladie surtout à un age plus avancé. Comme il semble constaté que le sexe féminin est plus disposé de contracter la chorée que le sexe masculin, ce qui n'est pas le cas pour les affections rhumatismales, il faut admettre qu'il existe en outre une cause spéciale, encore inconnue de la chorée. (BERGMARK.)

La chorée se rencontre le plus souvent à l'enfance et surtout entre 5 et 15 ans. Avant la 4ème année elle est plutôt rare (IBRAHIM.). Elle a cependant été observé chez des enfants de 3 ans (HENOCH et autres).

Au point de vue de l'âge mes cas se repartissent ainsi:

	Garçons	Filles
3 à 6 ans	9[1]	29[2]
6 à 8 »	31	38
8 à 10 »	43	77
10 à 12 »	33	51
12 à 15 »	9	23

Nous voyons d'après ce tableau que la chorée a sa plus forte fréquence à l'âge de 6 à 12 ans et surtout entre 8 et 10 ans. Il est à remarquer que 5 enfants ont eu la chorée à l'âge de 3 à 4 ans.

Voici en résumé le résultat de mes recherches:

1. La chorée se rencontre plus souvent à certaines époques qu'à d'autres.

[1] 1 garçon de 3 ans et 3 mois.
[2] 4 fillettes dans l'âge de 3 ans et 2 mois à 3 ans et 10 mois.

II. Une élévation de la fréquence des affections rhumatismales coïncide ou précède immédiatement une élévation de la chorée. Ceci parle nettement pour les affections rhumatismales comme cause importante de la chorée et trouve encore un appui dans le fait que de 343 cas de chorée 193 (donc plus de la moitié) ont été atteints de rhumatisme ou d'une maladie apparentée.

III. La chorée évolue en même temps ou après certaines autres maladies infectieuses (quoique pas toutes), la scarlatine et l'amygdalite, de même façon que l'endocardite aiguë peut se manifester en rapport avec des maladies infectieuses autres que la polyarthrite aiguë, bien que cette dernière maladie en soit la cause la plus fréquente.

IV. Des facteurs psychiques de nature excitante peuvent dans quelques cas agir comme cause adjuvante.

AUS DEM STÄDTISCHEN KINDERKRANKENHAUS ZU GOTHENBURG.
(CHEFARZT: DR. MED. ARVID WALLGREN.)

Zur Kenntnis der genuinen Schrumpfniere im Kindesalter.

Von

ARVID WALLGREN.

Die genuine Schrumpfniere ist während des Kindesalters eine sehr seltene Krankheit. Sie ist so ungewöhnlich, dass die Anzahl der Fälle, welche bisher publiziert worden sind und wo der klinische und der anatomische Untersuchungsbefund in einer Weise beschrieben sind, dass die Richtigkeit der Diagnose beurteilt werden kann, gegenwärtig nicht mehr als ungefähr 20 beträgt. Von diesen stammt ungefähr ein Drittel aus jener Zeit, wo die moderne Technik für die klinische uud die histologische Untersuchung noch nicht entwickelt war. Ich will mich hier nicht damit aufhalten die Fälle, welche bisher als genuine Schrumpfniere bei Kindern publiziert wurden, kritisch durchzugehen. Schliesslich ist es doch die subjektive Auffassung jedes einzelnen, die den Ausschlag darüber fällt, ob die Krankheit richtig aufgefasst wurde oder nicht, und die Meinungen über die einzelnen Fälle sınd auch oft recht geteilt. In der Litteratur rechnet der eine Fälle als genuine Schrumpfniere, die ein anderer ausschliesst. Die letzte Zusammenstellung, welche die bis 1922 publizierten Fälle umfasst, stammt von GREENE. Sie ist in der Hauptsache vollständig und er scheint das vorliegende Material in verständiger Weise geschichtet zu haben.

Histologisch ist die genuine Schrumpfniere bei Kindern in der Hauptsache mit der bei Erwachsenen identisch. Kli-

nisch zeigt sie jedoch bisweilen eine Anzahl Abweichungen, die zur Folge haben, dass es in Frage gestellt wurde, ob wir hier vor einem und demselben Prozesse stehen. Eine Anzahl Eigentümlichkeiten in dem Krankheitsbilde und der Anatomie bei der Schrumpfniere der Kinder dürfte indessen dadurch bedingt sein, dass die Krankheit hier einen Organismus trifft, welcher hinsichtlich seines Reaktions- und Kompensationsvermögens auf einer anderen Stufe steht als der des Erwachsenen. Einen Fall, der in dieser Hinsicht vielleicht ein besonders grosses Interesse verdient, habe ich kürzlich an den Kinderkrankenhaus zu Gothenburg in Behandlung gehabt.

Dagny S., 8 1/2 Jahre alt. Das Mädchen ist das dritte von sechs Geschwistern. Das erste Kind starb an Diphterie, die anderen Kinder sind alle gesund, ebenso die Eltern. Das Mädchen war von seiner Geburt an mager und schwach und hat früher ohne Komplikationen Pertussis, Morbilli und Rubeola durchgemacht. Sonst war das Kind gesund gewesen; es hatte keinen Scharlach gehabt. Seine gegenwärtige Krankheit begann sich in den ersten Tagen des April 1922 bemerkbar zu machen. Das Kind wurde da niedergeschlagen, fühlte sich müde und wollte nichts tun, bekam Kopfschmerzen und Erbrechen. Am 5./IV. wurde sie ins Bett gebracht und war in der Nacht unruhig; sie hatte ein Druckgefühl auf der Brust. Kein Fieber. Tags darauf verschlechterte sich ihr Zustand, sie war nun dyspnoisch und blassblau im Gesicht. Seit dem Beginne der Krankheit kaum merkbare Ödeme an den Unterschenkeln.

Am 10. April kam sie in einem sehr mitgenommenen Zustande ins Kinderkrankenhaus. Sie war auffallend mager, beinahe kachektisch, stark zyanotisch, hatte eine sehr starke Dyspnoe mit Einziehungen an den Diaphragmaansatzstellen, einen nach hinten gestreckten Hals, einen weit offenen, trockenen Mund und Nasenflügelatmen. Ein gewisses teigiges Gefühl bei Palpation der Unterschenkel, aber keine deutlichen Ödeme. Der Puls war schwach; die Pulswelle kam nicht immer bis in die Radialis. Temp. 38°,2. Gewicht 14,5 kg, Körperlänge 117 cm. Keine Zeichen von Lues. *Herz:* Leichte Voussure, Spitzenstoss verbreitert, bis zur vorderen Axillarlinie sichtbar, resistent. Pulsationen im Jugulum. Herzgrenze 7 cm nach links, 4 cm nach rechts. Töne dumpf. Ein systolisches Geräusch überall hörbar, am deutlichsten in I.3 links vom Sternum. Herzfrequenz 180. *Blutdruck* 165. *Blut:* Hämoglobingehalt nach AUTENRIETH 80. Rote Blutkörperchen 4,700,000, Weisse Blutzeilen 20,000. *Reststickstoff* 110 mg-%. *Lungen:* Bei der Aufnahme Dämpfung über dem mittleren Drittel der Vorderseite der linken Lunge (Dilatation des Herzens?). Das Atemgeräusch in I.2 und I.3 von bronchialem Typus mit zahlreichen, sehr trockenen Rasselgeräuschen. Sonst einzelne Rhonchi über beiden Lungen. Bei der

Untersuchung eine Woche später keine sicheren Lungenveränderungen. *Bauch:* Ohne Besonderheiten. *Urin:* Während des Krankenhausaufenthaltes schwankte die Menge zwischen 800 und 250 ccm, das spez. Gew. zwischen 1,008 (entsprechend einer Urinmenge von 800 ccm) und 1,009 (250 ccm). Die Reaktion des Urins sauer. Zucker neg. Diazo neg. Albumingehalt 1—3 ‰. Im Sediment zahlreiche Leukocyten, eine mässige Anzahl roter Blutkörperchen, keine Zylinder.

Unter reichlicher Stimulation besserte sich der Zustand des Mädchens nach einer Woche vorübergehend, sie ass mit etwas grösserem Appetit und die Atemnot wurde geringer. Die ganze Zeit über war sie auffallend müde, apatisch und oft somnolent. Einigemal Erbrechen. Die Temperatur subnormal, an einem Tage 35°,2. Die Atmung nahm immer mehr den Typus einer grossen Atmung an, das Kind bekam Nasenbluten und einige Tage vor dem Tode trat ein papulomakulöses, teilweise hämorrhagisches Exanthem an den Unterarmen auf. Keine Krämpfe. Exitus am 29. April.

Das Mädchen war unter der Diagnose Herz-Nierenkrankheit ins Krankenhaus geschickt worden und es waren Symptome von diesen beiden Organen, welche im Vordergrunde des klinischen Krankheitsbildes standen. Aber welches Organ das primär kranke war oder ob die Krankheit in dem einen Organ etwas mit der in dem anderen zu tun hatte, war bei der Aufnahme ungewiss. Der Zustand des Mädchens machte zu diesem Zeitpunkt eine eingehendere Untersuchung unmöglich, der Puls war nicht hinreichend palpabel, als dass der Blutdruck hätte bestimmt werden können. Durch die Stimulation, welche sofort begonnen wurde, wurde die Herztätigkeit besser und die Blutdruckmessung zeigte nun 160. Die Wahrscheinlichkeit einer primären Nierenkrankheit wurde dadurch grösser und ich nahm an, dass eine chronische Nephritis vorlag, obgleich anamnestische Angaben über eine vorausgegangene akute Nephritis, Ödeme und für eine akute Nephritis charakteristische Urinbefunde fehlten. Das klinische Bild glich dem der echten Urämie bei Erwachsenen, was bewirkte, dass ich mich immer mehr auf die Diagnose Schrumpfniere einstellte. Das Konzentrationsvermögen der Nieren war auch offenbar äusserst schlecht. Das spez. Gew. hielt sich ständig unter 1,010, obgleich die Urinmenge gering war, die Eiweissquantitäten waren sehr gering, das Sediment äusserst spärlich, alles Erscheinungen, welche für die Schrumpfniere bei Er-

wachsenen charakteristisch sind. Das einzige Moment, welches dem Bilde der Schrumpfniere des Erwachsenen nicht entsprach, waren die geringen Urinmengen, aber diese konnten als auf terminaler Herzschwäche beruhend aufgefasst werden. Eine Reststickstoffbestimmung des Blutserums wurde ausgeführt und ergab eine höchst bedeutende Erhöhung, 110. Das sonstige Verhalten des Mädchens war analog dem eines Urämikers. Sie war ausserordentlich matt, müde, oft somnolent, in einer eigenartigen Weise abwesend, sie sprach selten, hatte Üblichkeiten und erbrach mitunter. Der Stuhl war bisweilen diarrhoisch; sie hatte Nasenbluten, bekam ein papulös-hämorrhagisches Exanthem, grosse, tiefe Atmung und starb in Coma ohne Krämpfe. In der Anamnese fehlten Angaben über eine vorausgegangene Nephritis; auch hatte das Mädchen keine der Krankheiten durchgemacht, welche zu Nephritiden Veranlassung zu geben pflegen. Für Lues fehlte jeder Anhaltspunkt: die Eltern waren gesund, die Mutter hatte keine Fehlgeburten gehabt u. s. w. Trotz der Seltenheit der Krankheit wurde die Diagnose: *Genuine Schrumpfniere mit Urämie* gestellt.

Sektion: Körper blass und ausgemergelt. *Herz* sehr stark vergrössert; linke Kammer hypertrophisch, Herzfleisch blass. Klappen dicht. — In beiden Pleurahöhlen eine vermehrte Menge klarer Flüssigkeit. *Lungen* überall luftführend. — Im Bauche keine freie Flüssigkeit in vermehrter Menge, die Serosa glatt. *Darmkanal* ohne Besonderheiten. *Milz* klein, blass, zähe. *Leber* glatt, braun. *Nieren makroskopisch:* Rechte Niere sehr klein. Nach Härtung in Formalin mass sie 4,5 × 2,5 × 1,2 cm und wog 14 g. Die Kapsel liess sich mit nur wenig vermehrter Schwierigkeit abziehen. Die Rinde der Niere millimeterdick, hier und da knotig angeschwollen und an diesen Stellen gelbweiss, sonst blaurot. Die Konsistenz zum grösseren Teile sehnig, die Zeichnung so undeutlich, dass sogar die Markgrenze unscharf ist. Das Becken erweitert. Die linke Niere wog 39 g (eine gesunde Niere von einem ebenso alten Mädchen, die bei einer anderen Sektion am gleichen Tage entnommen und in derselben Flüssigkeit gehärtet wurde, wog 67 g), ihre Grösse 6,5 × 3,7 × 3,7 cm. Sie zeigte zwei deutlich getrennte Gebiete, ein oberes, wahlnussgrosses, das einer hypertrophischen Pyramide entsprach; hier war die Rinde bis zu 1 ½ cm breit, schmutzig gelbgrau und ohne deutliche Zeichnung; die Gefässe zeigten hier Amyloidreaktion; eine untere, ungefähr bohnengrosse Partie hatte das gleiche Aussehen wie die rechte Niere; diese Partie stellte offenbar den Rest der linken

Niere dar. Die Grenze zwischen diesen Gebieten wird einerseits durch einen Bindegewebszug, andererseits dadurch bezeichnet, dass sich der obere Teil über den unteren erhebt. Das Becken stark erweitert. *Nieren mikroskopisch:* Die rechte Niere zeigte sehr hochgradige Veränderungen, die in den blauroten Partien der Niere viel stärker ausgesprochen waren als in den gelblichweissen Partien. Die Kapsel ist recht bedeutend verdickt und mit der stark vermehrten, stellenweise ein wenig ödematösen oder hyper-

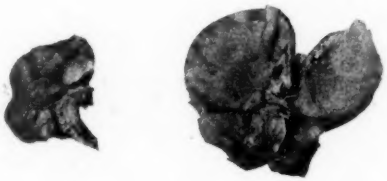


Fig. 1. Rechte und linke Niere aufgeschnitten.

ämischen Zwischensubstanz in der Rinde intim vereinigt. Sowohl in der Nierenkapsel als auch in der Nierenrinde ein grosser Reichtum an Rundzellen, in welche die Glomeruli eingebettet sind; sie zeigen keine deutliche Anordnung ringsum die Glomeruli oder die Gefässe und sind hier und da zu ziemlich grossen Infiltraten angesammelt. An einigen kleineren Stellen ist das Nierengewebe im Zusammenhang mit diesen Infiltraten nekrotisch. Blutungen fehlen. Im Mark ist die Zwischensubstanz bedeutend spärlicher

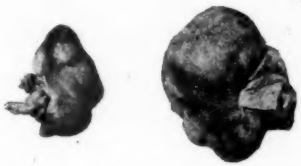


Fig. 2. Rechte und linke Niere von Aussen gesehen.

und im allgemeinen nicht vermehrt. Hier sind auch die Zellinfiltrate spärlicher. Nahezu sämtliche Glomeruli sind verödet, geschrumpft und hyalinisiert. Nur hier und da findet man einen einigermassen erhaltenen Glomerulus, jedoch mit Vermehrung der Kerne, abgestossenen Kernen, Rundzellen oder roten Blutkörpern oder einer körnigen Masse im Kapselraume. Die Nierenkanäle in der Rinde zusammengefallen, atrophisch, undifferenzierbar, dicht an einander liegend, entweder durch Rundzellen oder durch vermehrte Zwischensubstanz von einander getrennt. In ihrem Lumen eine

homogene Masse. Nur in der Nähe der einigermassen erhaltenen Glomeruli sind die Kanäle etwas besser erhalten; sie sind hier zum Teile etwas erweitert und liegen dicht an einander in der spärlichen, von Rundzellen freien Zwischensubstanz. Das Epithel in den Hauptstücken degeneriert, teilweise abgestossen. Im Lumen eine körnige Masse, spärliche Rundzellen und rote Blutkörperchen. Im Mark sind die Nierenkanäle im allgemeinen etwas besser erhalten; sie zeigen hier normale Weite, ein körniges Epithel und ein leeres oder mit Körnern gefülltes Lumen. Die Blutgefässe an gewissen, stärker pathologisch veränderten Teilen der Rinde bedeutend an Zahl vermehrt, hyperämisch erweitert, dünnwandig: offenbar handelt es

Fig. 3. Schnitt aus der rechten Niere. Beinahe alle Glomeruli waren ebenso verödet, wie die Glomeruli auf dem Bilde.

sich um neugebildete Gefässe. An den sklerotischen Stellen zeigen die Gefässe bisweilen eine Verdickung der Intima. Die linke Niere zeigt in ihrem kleineren, unteren Teil ein analoges Aussehen wie die rechte. Der grössere, gelbweisse Teil hat dagegen ein ganz anderes Aussehen: die Veränderungen sind hier nämlich bedeutend weniger ausgesprochen. Die Kapsel ist von normaler Dicke, die Zwischensubstanz ist nur wenig vermehrt. Rundzellen sind vorhanden, aber nicht in sehr reichlicher Menge. In diesem Teile werden zahlreiche vollkommen gesunde, bedeutend vergrösserte Glomeruli oder Glomeruli mit sehr geringen Veränderungen angetroffen. Es sind alle Übergänge vorhanden zwischen diesen Glomeruli und den ziemlich spärlichen, vollkommen verödeten Glomeruli. Das Epithel der Hauptstücke

bisweilen wohl erhalten, bisweilen mehr oder weniger degeneriert; im Lumen körnige Massen mit Rundzellen und spärliche rote Blutkörperchen. Im Mark keine Zellinfiltrate, die Sammelrohre wohl erhalten. Die Adventitia der grösseren Blutgefässe etwas verdickt, sonst ohne Besonderheiten. Die pathol. anat. Diagnose lautete: *Marasmus + Nephritis chronica + Hypertrophia cordis.*

Der Sektionsbefund bekräftigte also die klinische Diagnose. Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zeigten die Nieren das gleiche Bild wie die Schrumpfniere bei Erwachsenen — wenn man von der eigenartigen Hypertrophie der Pyramide in der linken Niere absieht, auf welche ich im Folgenden zurückkomme. Die sonstigen Leichenveränderungen waren ebenfalls die gleichen, die man bei der Urämie des Erwachsenen anzutreffen pflegt.

Ich will im Anschluss an diesen seltenen Fall nicht im Detail auf die Klinik oder die pathologische Anatomie der Schrumpfniere im Kindesalter eingehen; dies ist umso weniger nötig, als Greene in seinem früher erwähnten Aufsatz kürzlich eine gute Zusammenfassung über die Krankheit gegeben hat, wobei er sich auf die bisher publizierten Fälle stützte. Ich will mich daher hier damit begnügen einige Gesichtspunkte im Hinblick auf meinen eigenen Fall hervorzuheben, der in vielen Punkten interessante Details erbietet.

Mikroskopisch gesehen waren die pathologischen Veränderungen in den Nieren derartig, dass man wie vor einem Rätsel steht, wie das Mädchen überhaupt mit diesen Nieren leben konnte, ohne schon längere Zeit vorher Zeichen von Urämie aufgewiesen zu haben (siehe unten). Es wurde angegeben, dass dieses Mädchen nur ganz kurze Zeit vor seinem Tode krank gewesen war. Bei den in der Litteratur publizierten Fällen von Schrumpfniere bei Kindern findet man dagegen folgende Angabe, welche beinahe ständig wiederkehrt: Schwäche schon in den ersten Jahren, ohne eigentliche Krankheitssymptome, welche auf eine Nierenaffektion hindeuten (Guthrie, Bull, Förster, Glaser u. a.). Dies liegt einem die Auffassung nahe, dass es sich um ein Leiden handeln muss, welches das Kind sehr frühseitig, in gewissen Fällen

schon während des Embryonallebens ergriffen hat; WEIGERT, DEMOCH und HELLENDALL haben übrigens Fälle von Schrumpfniere bei Kindern beschrieben, die so jung waren, dass man wohl mit Recht von einer kongenitalen Krankheit sprechen kann. Wenn man weiss, dass solche Fälle vorkommen und dass die Kränklichkeit auch bei älteren Kindern oft seit dem frühesten Kindesalter besteht, liegt die Frage nahe, ob nicht die Schrumpfniere bei Kindern, wenn sie auch nicht gerade angeboren ist, so doch auf einer angeborenen Disposition beruht. Eine solche Annahme wird auch in gewissem Masse durch die Tatsache bestärkt, dass unter den wenigen Fällen von Schrumpfniere bei Kindern, welche bisher beschrieben wurden, die Krankheit wenigstens zweimal bei Geschwistern vorkam (HELLENDALL, FRÖLICH). Ich will natürlich nicht geltend machen, dass die Krankheit, welche wir genuine Schrumpfniere nennen, immer kongenital ist; ich will die kongenitale Anlage und die Heredität so auffassen, dass die Teile der Niere, welche bei einer interstitiellen Nephritis in erster Linie erkranken, minderwertig, nicht so gut gerüstet waren den Ansprüchen zu genügen, welche der Organismus an sie stellt. Es liegt übrigens die Annahme sehr nahe, dass etwas derartiges in diesen Fällen von Schrumpfniere bei Kindern vorliege, wo man in der Anamnese keine Angaben über die Gifte (Alkohol, Blei etc.) findet, von denen man, mit Recht oder Unrecht, annimmt, dass sie zur Schrumpfniere bei Erwachsenen die Veranlassung geben. Die Ätiologie der Krankheit wird anderenfalls vollkommen unklar. Die häufigste Ursache sowohl der akuten als auch der chronischen Nephritis bei Kindern, der Scharlach, war bei meinem Falle nicht vorgekommen, ebenzowenig wie bei den in der Litteratur als genuine Schrumpfniere aufgefassten Fällen. Die einzigen Krankheiten, welche meine Patientin durchgemacht hatte, waren Pertussis, Morbilli und Rubeola, aber keine von diesen Krankheiten pflegt mit einer akuten Nephritis zu verlaufen. Übrigens geht die Schwäche des Mädchens schon auf die Zeit vor diesen Krankheiten znrück. Da ausserdem Anhaltspunkte för Lues fehlen, dürfte die Krankheit mit grösster

Wahrscheinlichkeit als sogen. primäre Schrumpfniere aufzufassen sein. Diesen Krankheitsbegriff will ich also hier als eine durch kongenitale Minderwertigkeit der Niere verursachte Schädigung auffassen, welche durch Infektionen oder Gifte hervorgerufen wurde, die in einer gewöhnlichen Niere keine nennenswerten pathologischen Veränderungen hätten hervorrufen können, weder solche von akuter noch von chronischer Natur. Eine solche minderwertige Niere verträgt vielleicht nicht einmal die gewöhnlichen Beanspruchungen, sie vermag nicht, ohne Schaden zu nehmen, die gewöhnlichen Stoffwechselprodukte abzuscheiden, was eine gewöhnliche Niere mit Leichtigkeit besorgt, sie verträgt vielleicht auch nicht solche die Niere so wenig schädigende Infektionen wie Pertussis, Rubeola oder Morbilli und das Resultat ist eine immer weitergehende Zerstörung der Niere. Streng genommen liegt also meiner Meinung nach in ätiologischer Hinsicht kein prinzipieller Unterschied vor zwischen einer sogen. sekundären und einer genuinen Schrumpfniere. In dem ersteren Falle handelte es sich um eine Niere, welche gewöhnliche Beanspruchungen vertrug, aber infolge irgendeiner schweren Infektion oder Vergiftung erkrankte; in dem letzteren Falle handelt es sich um eine kongenital minderwertige Niere, welche nicht infolge eines derartigen Faktors erkrankte, sondern schon die Beanspruchungen des täglichen Lebens waren ausreichend, um eine langsam fortschreitende Zerstörung des Nierenparenchyms hervorzurufen. Ich glaube daher auch nicht, dass es möglich ist mittels mikroskopischer Untersuchung zu entscheiden, ob eine Schrumpfniere primär oder sekundär war, sowie dies eine Anzahl Verfasser auf Grund der Menge von Zellinfiltraten oder von Gefässveränderungen versuchte.

Histologisch glichen die Nieren in meinem Falle dem Bilde der Schrumpfniere beim Erwachsenen, abgesehen davon, dass gewisse Teile der Niere nicht nur nicht atrophisch, sondern im Gegenteil hypertrophisch waren, und zwar vor allem für eine Pyramide in der linken Niere. Dies ist eine recht interessante Erscheinung. Es gibt dieser Umstand eine ungesuchte Erklärung dafür, wieso die Nierenfunktion so

lange aufrechterhalten werden konnte, wie das Mädchen so lange bei relativ gutem Gesundheitszustande leben konnte, trotz einer so intensiven Schrumpfung: die hypertrophische Pyramide in der linken Niere hat wahrscheinlich die Funktion beider Nieren übernommen. Man muss im Anschluss an das oben Angeführte annehmen, dass diese Pyramide aus dem einen oder dem anderen Grunde eine grössere Widerstandskraft besass, dass sie nicht in der gleichen Weise erkrankte und dass sie das Geschick der übrigen Niere nicht teilte; die Forderungen, welche an diesen Teil der Niere durch Zerstörung der anderen Teile gestellt wurden, waren grösser als normal und als Folge davon kam es hier zur Hypertrophie. Allmählich wurde indessen diese grosse Arbeit für diesen Teil zu viel und so streikte das Ausscheidungsorgan vollständig. Der Norweger Bull hat i J. 1883 einen Fall von Schrumpfniere bei einem 13-jährigen Mädchen beschrieben, der nach allem zu urteilen meinem eigenen Fall analog zu sein scheint. In der rechten Niere war eine Pyramide hypertrophisch geworden und bildete an der Nierenoberfläche eine kugelförmige Erhebung von 3 bis 3 ½ cm Durchmesser, welche relativ gesundes Nierenparenchym enthielt. In diesem Falle hatte eine akut entstandene Pneumonie dem Leistungsvermögen der Niere ein Ziel gesetzt. Eine derartige lokale, riesige, kompensatorische Hypertrophie habe ich niemals bei der Schrumpfniere des Erwachsenen beschrieben gesehen und dies ist sicherlich eine Erscheinung, welche gerade für die Kinderjahre recht typisch ist. Wohl kein anderes Alter hat eine so grosse Fähigkeit und eine solche Tendenz, wenn ein Organ oder ein Teil eines Organs ausser Funktion gesetzt wurde, statt dessen einen anderen Teil durch kompensatorische Hypertrophie funktionieren zu lassen. Betrachtet man histologisch die hypertrophische Papille in meinem Falle, so findet man die Glomeruli auffallend gross, reichliche Riesenglomeruli, die Harnkanäle weit, reparatorisch neugebildet, erweitert; offenbar ein Nierenparenchym, welches in lebhaftester Funktion stand.

Schliesslich nur ein Wort über die Reststickstoffuntersuchung. Dies ist das erste Mal, dass eine solche Unter-

suchung bei der kindlichen Schrumpfniere ausgeführt wurde. Sie zeigt die diagnostische Bedeutung auch während des Kindesalters; in meinem Falle war es diese Untersuchung, welche die Sachlage klarlegte und ich glaube daher, dass diese Untersuchungsmetode auch bei Kindern mehr zur Anwendung kommen sollte als dies gegenwärtig der Fall zu sein scheint.

Literaturverzeichnis.

Für vollständige Literaturangaben siehe die Arbeit von GREENE.

BARBER: Brit. med. Journal. 1913. S. 1204.
BULL: Norsk Magazin f. Laegevidenskaben. 1883. S. 49.
FÖRSTER: Jahrb. f. Kinderheilk. 1887. Bd. 26. S. 38.
GLASER: Jahrb. f. Kinderheilk. 1918. Bd. 87. S. 95.
GREENE: Am. Journal of Dis. of Children. 1922. Bd. 23. S. 183.
GUTHRIE: The Lancet. 1897. I. Febr. 37.
HELLENDALL: Arch. f. Kinderheilk. 1897. Bd. 22. S. 61.
HEUBNER: Jahrb. f. Kinderheilk. 1913. Bd. 77. S. 1.
JACOBS: Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 52. S. 2418.
OPPENHEIM: Über Schrumpfniere im Kindesalter. In.-Diss. Halle. 1891.

FROM THE CROWN PRINCESS LOVISA'S HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, STOCKHOLM. THEN DIRECTOR DR. A. LICHTENSTEIN.

Treatment of Diabetes Mellitus in Childhood.

By

NICOLAI JOHANNSEN.

We all know that diabetes mellitus is a disease which, if we except certain forms in older people especially, calls for a prognosis which must be considered bad, and which becomes undoubtedly worse the younger the patient is. In the case of middle-aged patients we are often successful, with the help of a more or less rigid diet, in keeping them sugar free for months or even years, but yet it is a well proved rule that tolerance diminishes by degrees and at last the fatality, in the form of coma, supervenes. At puberty the most severe forms of diabetes are by far the commonest, and we are all familiar with those cases with rapidly decreasing tolerance where even the most rigidly restricted diet is powerless to keep the patient sugar free for any appreciable length of time, and where we are often assailed with the temptation to relinguish our efforts to influence, by means of continued dietetic treatment, the inexorable course of the disease. It has of course for long been acknowledged that diabetes in childhood calls for the gravest possible prognosis. It is wery problematical whether a true cure for thus condition is really possible. Nevertheless such cases are found reported in the literature. As for example LEMONNIER[1] relates a case of diabetes in a 7 year old girl, which proceeded to a definite cure after anti-syphilitic treatment. Here it would seem as if the primary cause of the disease were to be found in

[1] LEMONNIER, Archive de Medécine des Enfants 1901, p. 161.

an anatomical change, possibly a gumma, which set up glycosuria after the manner of CLAUDE BERNARD's experiment on the medulla. In the same way diabetes (glycosuria?) has sometimes occurred during the course of cerebral tumours (isolated tubercles, gummata) and also in morbid changes in the pancreas, suprarenals (depending on endocrine changes), kidnies (so called renal diabetes, for example phlorozin-diabetes).

The favourable type of diabetes in children, which FRANK speaks of as a »harmless form», according to the same author, is not real diabetes but »Diabetes ohne Hyperglycoemi» (diabetes without hyperglycoemia).

v. NOORDEN[1] relates an unusually favourable case of diabetes in childhood. It concerns a man of 60 years of age who had suffered since sixth year from glycosuria, which appeared as soon as the carbohydrate value in his food exceeded 200 grms per diem, but who in other respects maintained the same standard of tolerance during the whole of his life. A similar case lies within my own experience and concerns the daughter of a colleague, now 19 years of age, who has had diabetes since her first year, which only appeared when she took sugar with her meales but who exhibited quite good tolerance for other carbohydrates, without alteration of the tolerance during the passage of time.

It is possibly the case that this and similar mild cases of diabetes in children characterized by SALOMON[2] as »Diabetes innocens der Jugendlichen» (The benign diabetes of youth) should not really be accepted as true diabetes. SALOMON also lays stress upon the view that these cases of stationary diabetes in young people, which do not show an increase of sugar in the blood, should be looked upon as being of the renal type.

The form of diabetes, however, with which we are chiefly

[1] v. NOORDEN. Phaundler und Schlossmann's Handbuch 1906. Vol. 1—2. P. 620.

[2] SALOMON. D. med. Wochenschrift 1914. No. 5; quoted from Umber, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, (Diet and Diseases of the Digestric Organs). Berlin 1914.

concerned is that depending on a constitutional condition whose origin we attribute, inter alia, to a congenital hypoplasia of a specific (endocrine-active) organ or group of organs which, however, only possess a more or less limited expectation of life (KLEINSCHMIDT). This true diabetes, for which we have found no treatment other than a dietetic one, is generally held, so far as children were concerned, to present an extremely grave prognosis, a view which v. NOORDEN formulates in the words »der echte Diabetes des Kindesalters kennt keinen Pardon» (the true diabetes of childhood know no mercy).

We seldom see any exact statements with regard to the duration of diabetes in childhood, and those which we do find are quite contradictory. Of the medium severe varieties HUTINEL and TIXIER[1] say that it rarely happens that children do not die within the course of the year which follows the discovery of the presence of glycosuria, and in the more severe forms they limit the duration to weeks and only to days. (7 days in a hyperacute case — a 12 year old girl — reported by RIST[2]). v. NOORDEN takes a somewhat less pessimistic view and thinks that the average duration of life in diabetic children is from 3—6 years, in the more severe cases 1 ½—3 years. It may possibly be the case, as PHAUNDLER surmises, that the malady is first detected in a later stage than it is in adults, because in the case of a child the initial symptoms may be easily overlooked, since the examination of the urine for sugar in the latter is not carried out as a routine practice as regularly as it ought to be, and thus the chances of successful treatment and the prolongation of the duration of the disease become less. KLEINSCHMIDT[3] like v. NOORDEN, is inclined to a somewhat less gloomy prognosis than usual and supports this view by cases within his own experience which, coming under treatment in an early stage, could he kept free from sugar for a considerable time.

For the scanty casuistic literature of diabetes in chil-

[1] HUTINEL, Maladies des Enfants. Paris 1909.
[2] RIST. Bulletin de la Soc. de Pediatrie. Paris 1904.
[3] KLEINSCHMIDT. Diabetes im Kindesalter. Med. Klin. No. 49. 1916.

dren I have succeded in finding a few cases, which were said to have been followed up from an early stage, indeed from the very beginning of the illness up to the time of death, having been treated during the whole period secundum artem. In children from 2—4 years of age it seems that the view of HUTINEL-TIXIER agreed with the duration of the cases I found (8 cases reported by FRÖHLICH, LLOYD, TOWNSEND, LANGSTEIN, LOMAX, MELIGAN) who varied between 8 days and 10 months, while within the ages of 5—15 years it was from $4\frac{1}{2}$ months to 2 years. (6 cases reported by FRÖHLICH, TOWNSEND, LANGSTEIN).

If we sum up the above evidence it is clear that even if slighted cases of the true, constitutional forms of diabetes are found in childhood, yet these are in an infinitesimal minority, while the disease, both as regards the general health and the duration of the malady calls for a horoscope which, in its gravity is only surpassed by a very few diseases of childhood. We must equally recall the fact, that dietetic treatment, so far as it has up to the present gained a footing, has only given an unsatisfactory result, especially when we consider the heavy burden which the little patient, as well as the personal and the doctor, have to carry.

Of late years it has been reported in America (ALLEN and others) that by means of fasting to a greater or less extent, as well as through certain changes in the method of treatment of diabetes up till then prevalent, a result was obtained which was strikingly favourable compared with the general experience which we have hitherto had in the treatment of the disease. It is considered that by this method the patient is not only more rapidly and certainly freed from the symptoms of sugar in the urine but also that a more extensive and lasting tolerance is established for the different carbohydrate constituents of the food. Furthermore one have, more satisfactorily than has hitherto been the case, adjusted theirs efforts for the control of acidosis, the most serious danger threatening the diabetic patient, a fact which we had of course up till how clearly before us, but to which we had not paid sufficient practical attention in carrying out the dietetic treatment,

contenting ourselves with purely symptomatic methods, in particular treatment with alkalies.

For the past two years, from the spring of 1920 onwards, we have at the Crown Princess Lovisa's Hospital for Sick Children in Stockholm made use of a method in the treatment of our cases of diabetes, which was worked out by the American physician JOSLIN, and published by him in a monograph, »The treatment of Diabetes Mellitus» (LEA and FIEBIGER, Philadelphia and New York 1917). Regarding the details of the treatment I refer the reader to the above mentioned work, but I should like to touch briefly on the main points.

Through the restriction of carbohydrates as well as proteids in the food in rapid stages he aspires to the result, that the patient is free from sugar as quickly as possible and this with an energy which permits of no compromise, since JOSLIN starts from the quite correct view, that it is impossible to reach a stable carbohydrate tolerance if the patient is not absolutely sugar-free. If necessary to successfully attain the desired goal this alimentary constituent must be entirely excluded from the diet. In principle this is possibly not new, since restriction of carbo-hydrate-albumen has been for long the guiding principle in all diabetic therapy, but still we know very well that for practical reasons it cannot be applied in its integerity since »incidit in Scyllam qui vult evitare Charybdin» and the dreaded Charybdis in the treatment of diabetes is acidosis, either set up or increased. We have often to allow a certain supply of carbohydrate even if carbohydrate tolerance is thus to some extent exceeded, with the dread that acidosis might otherwise reach threatening dimensions, at the same time endeavouring, with what degree of success in severe cases is very well known, to neutralize with bicarbonate the dangerous toxic effect of acid formation.

Now we already know, through the investigations of LANDEGREN, v. NOORDEN, GEELMUYDEN, HIRSCHFELD, MAGNUS-LEVY and others, that the primary source of the ketonic bodies is the fat and to some extent possibly also the protein in the food. If fat, from the beginning is com-

pletely eliminated from the diet (at any rate tentatively), JOSLIN thinks that he has suppressed the causes for the development of acidosis and has in this way has given himself a better opportunity for controlling the output of sugar.

Consequently when fat is cut out of the diet and carbohydrate and protein are reduced as required, even up to the point of complete exclusion, we are obviously confronted with complete fasting in certain cases. This sequel is also accepted without demur, and the fasting is continued, days being interpolated when small quantities of carbohydrate and proteid are given, until the patient becomes sugar free, at first up to four days in succession, afterwards decreased, while the carbo-hydrate-albumen days are successively increased. It is of course understood that the patient is kept in bed during the whole of this period, and also that the term fasting does not embrace such articles of diet as black coffee with saccharine, tea, clear soup, thin bilberry purée with saccharine (without starch).

Treated by this method JOSLIN has not seen any uncomplicated case, which did not become sugar free, and this usually occurred in, on an average, five days. It is seldom necessary to push fasting to its limit and frequently we do not really require to go as far as the fasting point, a moderate reduction of carbo-hydrate-albumen being sufficient to produce the desired result.

When the patient is sugar free and acetone free — acetonuria disappears entirely, or almost entirely, under the above mentioned diet — small quantities of carbohydrate and protein and also fat are gradually given and, according to certain very exactly defined principles, tolerance for the quantity of these food substances is determined. In this way it can be arranged that the patient, at quite an early stage, obtains a certainly scanty but nevertheless varied and atteractive dietary, while simultaneously his tolerance not only for carbohydrate but also for fat is carefully regulated and acidosis is consequently avoided.

Regarding the details for the carrying out of this regimen the reader is referred to JOSLIN's above mentioned work.

In accordance with what has been said above about combating acidosis by JOSLIN's method we have not used alkalies — only one patient with threatened coma was given bicarbonate intravenously and afterwards in small doses by the mouth. To be able in this way completely to cut out bicarbonate from the treatment of diabetes may certainly be regarded as an advance, considering the annoyance this drug, administered over a long period and frequently in necessarily large doses, gives to the patient, reducing the appetite and increasing the mental depression during the protracted course of the disease.

I pass now to the account of our cases. These consist of 8 patients treated according to JOSLIN's method, during the year 1920—21, to which belong two cases, although they are still under treatment at the hospital at the time of the publication of this report, but of whose progress a clear and distinct picture can be presented, since they have been for a long time in hospital under treatment, the one for 4 the other for 10 months. For order to be able to estimate whether the result of the treatment of these cases compares favourably with that carried out previously at the hospital I have collated those treated according to JOSLIN's method with 11 cases which, during the years 1918—1919 were treated for diabetes at the hospital, not counting two children, the one 1 ½ the other 8 years old who were admitted in a comatose condition and died after one and two days respectively.

Further back than 1915 I have not been able to obtain material of sufficient uniformity, owing to cases before that not having been published in the journal in the present carefully worked out method.

The total number of cases, 21 in all, does not perhaps seem large but need not after all be looked on as modest when we consider that we have to deal with a diesease whose rarity necessarily calls for the report of a very small series of cases or even an isolated case. Among 11,867 fatal cases of diabetes collated by STERN, there were found only 8 in the ages

between 1—5 years, 11 between 5—9 and 17 between 10—15 years. Wyss (1900) and Lloyd (1903) each published a case and the largest number published by individual authors which I have come across is 8 (Langstein 1905, Cornelia de Lange and J. C. Schippers 1916). Considering these circumstances it is very remarkable that, in a hospital with such a relatively small turn-over as the Kronp. Lov. Institute, — the average for the last few years being about 700 patients — so large as number of cases of diabetes could be collected during the course of 6 ½ years, and this is the more remarkable if we notice how cases are distributed in certain years. (Table I.)

Thus we see that the later years shew a by no means negligible number of cases of diabetes (5—6 for each year), working out at almost 1 % of the total number of patients. Whether this high figure indicates, an absolute increase of diabetes in children in Stockholm or whether the cases for some reason happen to be collected in our hospital, it is impossible to say for certain. However, afterwards I have heard, that in Kristiania they thought they could find an increase of the number by cases of diabetes in children during late years.

We see thus that our material is relatively large, but it must also be emphasized, that it is by no means sufficiently large to entitle us to draw from it definite conclusions; these must, no matter how decisively they may appear to point in any one direction be carefully criticized, while awaiting confirmation from other quarters.

1915	1
1916	—
1917	3
1918	1
1919	6
1920	5
1921[1]	5

[1] Only the first half-year.

Table 1.

The treatment of the eleven cases under our care during the years 1915—1919, — to be called in future *A-group* — has mainly been represented by an alternative vegetable-fat dietary, often with the addition of more or less protein, as a foundation. There was no restriction of either of the first mentioned food-stuffs. Carbohydrates were always more or less decreased

down to the so called absolute diet i. e. a diet in which none of the usual carbohydrate foods were included. When specially indicated oat-meal and vegetable days, milk diet and mixed diet are introduced. As to drugs, opium was given on one or two occasions. All cases, during the greater part of their stay in hospital, were given bicarbonate, in doses of 5—55 grms (average 10—30 grms) per diem.

JOSLIN *cases*, 10 in number, and hereafter to be called *B-groupe*, were chiefly treated after JOSLIN's principles with, in some respects, certain modifications. Thus, on the reappearance of sugar or acetone in the urine, with a diminution of tolerance, we did not as JOSLIN ligoins only return to starvation or to a correspondingly reduced diet, but, when it was a question of glycosuria, we returned to the diet which the patient had previously been best able to tolerate without excreting sugar, and in this way made him again sugar free, why not we have quickly turned back to gain the end. When there was a fixed residue of acetone or when ketonuria occurred under the influence of the gradually augmented diet, we were often successful, by increasing carbohydrates more rapidly or by establishing out-meal or levulose days, in making the patient acetone-free.

This modification of the original rigid starvation diet was undertaken because it was difficult to convince us of its necessity in those cases where tolerance was fairly good, and because we did not consider it safe to keep a child, with its great need of warmth, for too long a time or too ruthlessly on a diet low in calories, at least not without an attempt to get out of this dilemma at a small cost.

We have also, up to the present, deviated in another direction, from the instructions laid down in the original method, in that we tried introducing fat in an increasing amount earlier on in the augmentation of the dietary, with a view to thus varying the diet as much as possible and also by this means to supply the body with the number of calories necessary to counteract the less of weight and to alleviate the patient's feeling of hunger.

It makes a great demand on a child's sense of discipline to have to feel permanently hungry for a long period of time and also to keep to a monotonous diet, especially when all those things which a child wants to eat are forbidden, and we experienced this in 3 of our 10 B-cases, where not even the most careful surveillance could prevent the children from supplementing missing parts of their diet by pilferings with a resulting recurrence of sugar, and acetone in the urine and a diminution of tolerance. One of these three cases is so very unique that it descences a more detailed description.[1] It concerns a girl of 14 years of age, who was admitted $^{11}/_{8}$ 20 with a daily output of 60 grms of sugar and 1,5 grm of acetone. Treatment by JOSLIN's method was initiated and after fasting the patient was, on $^{17}/_{8}$, sugar free and acetone was reduced to 0,05 grms per diem. Om $^{18}/_{8}$ we increased the diet to 100 grms 3 % vegetables[2]; sugar 1,28 % (32 grms), acetone 1,75 grms. On $^{19}/_{8}$ 20 grms of butter was added. Sugar 0,17 % (2,38 grms), acetone 0,99 grms. As we see the latter addition to the diet led to a diminution of sugar and acetone.

On $^{20}/_{8}$ there was a rise of temperature, she was somewhat drowsy, had headache, breathing normal. We interpreted these symptoms as being suspiciously like premonitary symptoms of coma, we therefore entirely abandoned the diet which is reflected in a very high and irregular curve both for sugar and actetone for a considerable time for several weeks the patient complained of headache, looked dazed, but had a good appetite. One day, $^{29}/_{8}$, we even considered the advisability of giving bicarbonate intra venously, as we had already since $^{20}/_{8}$ given it by the mouth in doses of 25—50 grms daily. No coma, however, supervened, but the temperature remained continuously elevated, in the neighbourhood of 39° C., but notwithstanding repeated examinations we could find no objective symptoms in the patient. The patient look her own temperature.

[1] The case is one of Dr. LICHTENSTEIN's, related at a meeting of the Pediatric Section of the Swedish Medical Society. Nov. 1920.

[2] i. e. containing 3 % carbohydrate.

After a couple of days with oat-meals diet according to v. NOORDEN sugar and acetone had sunk on $^{5}/_{9}$ to 0,4 % (2,34 grms) and 0,34 grms respectively, and on the same day the patient was also free from fever. She felt well and shewned a small quantity of sugar (2,11 grms) but was free from acetone on a JOSLIN-dietary consisting of 15 grms of bread, 3 oranges, 600 grms 3 % vegetables. No bicarbonate.

In order to remove the last remnants of sugar the patient fasted again on 14th and 15th of September. On the second day of her fasting the patient excreted 9,75 grms of sugar. No acetone. On $^{16}/_{9}$ the temperature rose to 39° C. The patient complained one more of headache, looked drowsy, said she was cold. Yet the respiration was quiet and regular. As we again feared the supervention of coma we returned to a full ordinary diet, upon which a renewed period of high values for sugar and acetone followed. On $^{18}/_{9}$ the patient received a prophyllactic dose of 15 grms of bicarbonate intravenously, but on this occasion more was given by the mouth. On $^{19}/_{9}$ she was subjectively better, but the temperature remained at about 39° C. and she complained every day of headache. A thorough physical examination (amongst other things an X-ray photograph was taken) indicated no cause for the continued rise of temperature. Oat-meals diet had no effect, but with a dietary consisting of 15 grms of bread, 3 oranges, 600 grms 3 % vegetables, 300 grms of fish the curves for sugar and acetone, which previously on one or two occasions, with the unrestricted diet shewed values up to 202,5 grms and 3,18 grms respectively, sank by degrees, so that the values on $^{6}/_{10}$ were 112 grms of sugar and 0,77 grms of acetone.

On this last day when the nurse took the thermometer out of the patient's hand (she continued to take her own temperature) it registered 42° C.! The nurse did not think that the patient's appearance and general condition accounted for such a high temperature and she therefore took it again, keeping the patient under close observation, with the surprising result that the mercury stood at 37°,2 C.! Henceforth the temperature was taken daily under observation and was found to be normal

during the whole of the remainder of the patient's stay in hospital (she was discharged $^{22}/_{12}$).

During the time that the patient had insignificant amounts of sugar and acetone in the urine she had been allowed up and she had then frequently been found, even during the night, attempting to obtain prohibited additions to her diet from the ward-kitchen. She had also displayed great cunning in getting out of the compromising situations in which she was then discovered. As the patient henceforward stood the diet embodying Joslin's principles which we prescribed for her, very well and when she was discharged (at her own request), was acetone-free as practically sugar-free (2—5 grms in 24 hours) on a diet consisting of 400 grms 3 % vegetables, 3 apples, 150 grms fish, 20 grms butter, 50 grms meat, we considered that we were entitled to suspect that the following was the explanation of the remarkable course of the case; the patient had an accidental rise of temperature on the third day after a fast day, when she was still on a very restricted diet. When coma was fewred she was put on a full diet and it must thus have been clear to the patient on account of our puzzled demeanour at the bedside that this concession was the direct result of the rise in temperature and the general condition accompanying it. Unfortunately we had no opportunity of determining the amount of sugar in the blood, and this omission was even rectified in the remainder of our cases. The patient was now having a full diet on account of her temperature so long as this lasted but was afterwards put back again for a time on a restricted diet. Very probably in the meantime she had obtained a supply of extra dainties, as we were able to prove on one or two occasions, and the unexpected rise in the sugar-acetone curve which sometimes occurred can be referred to these debauches. Finally when we considered that the patient was ready for a further period of fasting, she, recalling the profit she had recently gained from her rise of temperature and that the subjective symptoms such as drowsiness and headache were followed by this cessation of the previously

restricted diet, now exhibited a clinical picture which, faithfully copied from the previous occasion, obtained the desired improvement, this improvement ceasing after a time when she was unsuccessful in choosing the psychological moment for sending up her temperature to the required height. It is thus difficult to criticize this case from a purely objective standpoint, but though it seems f· ... certain aspects that the dietetic treatment, apart from the malingering, did not have such a beneficial effect as in there mainder of our cases and though it cannot be said to improve the general average of the treatment yet we have nevertheless included it in the collection.

In this connected may I be allowed to lay stress upon the importance of carefully supervising the patients during the whole period they are under treatment and, as much as possible, within allowed limits to vary the diet in such a way as it represents the essential constituents of protein, carbohydrate and fat? This watchfulness is also required because tolerance for the different alimentary constituents in these three groups can sometimes vary very considerably, as for example a patient who develops acetonuria on a certain quantity of butter becomes acetone free on a similar or larger quantity of oil etc.

In estimating the value of the American method I have endeavoured to answer the following questions.

1) Do we obtain by this new method freedom from sugar and acetone in the urine more reliably and more quickly as otherwise?

2) Is the tolerance, obtained by this method, any better than that which can be reached in another way?

3) Is the patients' condition on leaving hospital after a thorough course of treatment better than would be the case if they had been treated in accordance with the older methods?

4) To what extent does the markedly low diet appear in the long run to affect the general condition of the patients and the course of the disease?

5) Can we hope for an improvement in the ultimately

hopeless prognosis of diabetes in children by use of the method under discussion?

When, from the material now before us I seek to discover points d'appui for answerning the questions, I am conscious of an error which may creep in to some extent and this is that there is no method of exactly determining whether one case of diabetes in of a grave nature than another. We can of course take the view that last year's cases of diabetes in the hospital were of a milder nature than the earlier ones, especially as the material is so relatively small and the period during which they occurred so short as 6 1/2 years. The differentiating principle according to which we are accustomed to classify cases of diabetes into slight, medium and severe cannot be applied to our material. The average age for A-group (vide table 2) is 8 years, for B-group 10 years, and if we start from the premises that the patient with diabetes the graver his illness the JOSLIN-cases are of a somewhat milder form than the others, but it does not seem to me to be legitimate to assign so great a significance to an average difference of two years. Neither do I think that we can draw conclusions as to the severity of the cases from the figures representing the maximal output of sugar or acetone and the less so since these cases were being treated by two different methods.

Age in years	A-Group	B-Group	Total
4	2		2
5	1		1
6	2	4	6
7			
8			
9		1	1
10	3	1	4
11	2	2	4
12	1		1
13			
14		2	2
Average	8	10	21

Table 2.

The effect of the new method on the acetonuria and glycosuria was a rule rapid and powerful, the symptoms referred to almost completely disappearing in a distinctly shorter time than was the case with A-group patients. This can best be illustrated by table 3 col. 1 where the figures indicate the daily amount which disappeared from the time the treatment was begun until the patient become sugar and acetone free.

	Case No.	Sugar free after so many days	Acetone-free after so many days	Sugar output in grms per diem		Acetone output in grms per diem		on discharge		Pat.'s condition on discharge	Increase or decrease of weight on discharge
				1st week of illness	last week of illness	1st week of illness	last week of illness	Sugar	Aceton		
A-group	1	[1]	[2]	46,8	119,0	1,4	5,8	+	+	died	— 1,6
	2	[1]	[2]	—	300,0	0,67	>0,6	+	+	unchanged	— 0,8
	3	222	10	73,0	274,0	0	0,9	+	+	died	— 0,5
	4	[1]	[2]	400,0	500,0	0,32	0,67	+	+	unchanged	— 2,9
	5	[1]	[2]	357,2	155,0	0	1,2	+	+	»	+ 1,0
	6	17	20	106,6	0	1,73	0	—	—	improved	+ 4,1
	7	25	51	243,0	0	1,62	2,0	—	+	»	+ 5,9
	8	19	21	61,08	2,0	1,1	0	+	—	»	+ 4,2
	9	7	12	67,3	1,1	1,66	0,27	+	+	»	+ 1,5
	10	19	135	263,4	0	1,7	0,02	—	+	»	+ 2,6
	11	3	55	6,4	0	2,0	1,42	—	+	»	+ 2,3
B-group	12	3	[2]	8,2	0	5,4	0,27	—	+	improved	— 1,8
	13	6	39	32,0	4,5	1,23	0	+	—	»	— 1,2
	14	1	1	4,0	0	0,24	0	—	—	»	— 2,3
	15	6	17	23,1	0	0,35	0	—	—	»	— 0,8
	16	1	16	54,6	0	4,78	0	—	—	»	— 0,8
	17	4	5	50,2	0	0,5	0	—	—	»	+ 0,2
	18	1	3	90,0	0	0,36	0	—	—	»	+ 0,5
	19	1	8	5,4	0	0,5	0	—	—	»	— 2,3
	20	3	5	44,0	0[3]	0,42	0[3]	—	—	»	[3]
	21	6	9	42,0	0[3]	4,25	0[3]	—	—	»	[3]
Column		1		2		3		4		5	6

Table 3.

[1] not sugar-free during whole time in hospital.
[2] » acetonfree » » » » »
[3] Pat. still in hospital.

We thus see that B-cases become sugar free in a remarkably short time (on an average 3,96 days) while of the older cases 4 were not at any time during the treatment sugar free and the remaining 7 only after a distinctly longer time that the first mentioned. (Average 44,6 days).

All B-cases became also acetone free except one which, however, during the last week of its stay in hospital shewed a mean output as low as 0,27 grms per diem, against 5,4 grms during the first week, and therefore the result in this case can also be considered good. The 9 remaining cases became acetone free in the course of average 8,9 days. Of the A-cases 4 did not become acetone free at all and the remainder, 7 in number, only after 40,6 days.

I append 7 very typical charts of the JOSLIN-cases shewing the sugar output (the solid line) and the acetone output[1] (the dotted line) under the influence of dietetic treatment, the details of the latter being also given. The caloric value of the food both for the minimum diet and the final diet before discharge is also calculated. An addition there will be found a note of the patients' weight-curves.

These charts shew that the glycosuria, which is usually first affected, disappears completely, while the acetone curve in some of the cases remains at first unchanged or even shews a transient rise before beginning to sink permanently more less rapidly. The initial rise of the acetone value may well be taken as an indication of so-called hunger acidosis since this seems to arise when the diet is first reduce. It is moreover worth noting, how little indication there is of this hunger acidosis, which so readily appears in children in cases of acute inanition, during the course of the intensive starvation régime carried out in our treatment of diabetes, and we see in a couple of the charts, during the period of the gradual diminution of the diet that the acetone output sinks by degrees with any evidence of hunger acidosis. In chart 4 is

[1] Ketone bodies are looked upon as acetone according to MESSINGER-HUPPERT, only in some few cases are β-oxybuteric acid and diacetic acid included as such.

shewn the beneficial effect of two oat-meals days, following v. NOORDEN's practice. Further we see how very seldom it happens that sugar or acetone reappear in the urine in spite of the diet being increased fairly rapidly at times and of its having towards the end a not inconsiderable calorie value. (For want of space the whole course of the illness could not be graphically depicted.) We can also see from the cases given here how the diet, even when it represente comparatively speaking low caloric value, soon shews an attempt to afford the patient variety and at the end of the treatment fills to a great extent a claim to be really a mixed diet from a culinary point of view.

In the course of treatment among the B-group sugar appeared in the urine 8 times, while similar relapses occurred not less than 32 times among the 7 cases in A-group which were freed of sugar by treatment. Of the 7 cases in B-group free from acetonuri, 6 relapses of acetonuri occurred, and of the same number of those free in A-group, 15 occurred.

In conformity of this, the cases dealt with by the JOSLIN treatment have been free from sugar resp. acet. for the greater part of their stay at the hospital. (On an average 77 % resp. 57 % of their time there), whereas the older cases — A-group — showed considerably worse results (34 % resp. 14,5 %).

The result of the treatment that appears in comparison between the output of sugar and aceton on admission to and on leaving the hospital can be seen from figures in table 3, col. 2—5 (page 25). Here there is a distinct advantage in favour of B-group, but we can also see that the last cases in A-group (6—11) show a fairly favourable result of the treatment even though it be not so radical as in the B-case. It is not yet possible to give a decided opinion as to whether the reason for the greater improvement in these cases compared to the earlier ones, is due to the treatment being wone suitable, or to the cases being milder etc. B-group cases appear as a rule to have lower values than the others even during the first week of the illness and

we are tempted to suspect that they were of a milder character than the latter; the explanation of this is to be found, however, on glancing back at the charts, which indicate that the output curve, especially for sugar, often sinks perceptibly (sometimes even to zero) during the first week, an average per diem, estimated for the whole week, consequently for these cases must be lower than if the sinking of the curve had occurred more slowly or not at all, as was generally the case in A-group.

All the cases treated by JOSLIN's method were discharged considerably improved, as a rule free from symptoms, while of those in A-group 6 were discharged improved, 3 unchanged, and 2 died; the 6 who were improved all belonged to the later period.

The duration of the illness was, on an average, 119 days for A-group (except the 2 cases which died after a much longer stay in hospital), for B-group it was distinctly shorter, i e. 59 days.

Up to the present the new method has only presented its advantageous side, but an undoubted drawback, at least at first sight, seems to be inherent to it. The fact is that JOSLIN's cases did not escape from the high initial degree of malnutrition without to be exhibited, in many instances, a perceptible loss of weight, while the earlier cases by the termination of the treatment usually shewed a gain. Col. 6 in Table 3 illustrates this, shewing a +-sign of increased weight and a —-sign of diminished weight on discharge compared with admission; the figures denote kilos. A group shews an increase on an average of 1,4 kilos while B-group shews a loss of, on an average, 1,05 kilos.

Especially noteworthy are the quite definite increases of weight which occurred in cases 6—11; moreover the result of the treatment in these cases was in other respects quite favourable. At the same time the condition of the JOSLIN's patients was, with the exception of the in case 13 already related attempts at coma (?), very satisfactory and it is probable that an increased diet within the limits of the

margin of tolerance would have allowed the patients to recover their kilos in a short time. A support for this presumption is the experience obtained from 4 cases of B-group, which were followed up for a considerable time after their discharge from hospital.

The first case was that of a 9 years old boy (B. R., chart 1) who was admitted $^{7}/_{3}$ 21 weighing 24,3 kilos. He very soon became sugar and acetone free and after an illness, which won a favourable course, was discharged $^{11}/_{5}$ weighing 24,8 kilos, the weight not being considerably increased since admission. He remained on a diet whose caloric value was 1190 calories. Afterwards the boy, who at home was kept very strictly on the prescribed diet, continued to attend at the polyclinic and was found to have put on weight considerably, indeed at first very rapidly. He was during the whole of this time sugar and acetone free and weighed on $^{14}/_{11}$ 21 28,5 kilos, his general condition being good, on a diet consisting of 900 grms 3 % vegetables, 2 oranges, 1 apple, 100 grms of fish, 50 grms of meat, 50 grms of potatoes, 75 grms of butter, 30 grms of bread, 50 grms of cream, 1 egg (= 77 grms of pure carbohydrate and representing a caloric value of 1459 calories, i. e. 50 calories per kilo of body weight). The weight is normal regarding to his age.

Another case is that represented on Chart 2 (M. U.) The patient was admitted $^{26}/_{2}$ 21 weighing 25,5 kilos, 11 years old. After an illness which ran a favourable course, she was discharged $^{13}/_{5}$ 21 sugar and acetone free, with an unchanged weight of 25,7 kilos, on a diet representing a caloric value of 1375 calories. The girl, who was conscientiously looked after at home, continued to report herself at the Polyclinic, she remains sugar and acetone free ($^{22}/_{11}$ 21) and weighs 29.4 kilos, on a diet containing 85 grms of pure carbohydrate (900 grms of 3 % veget. 15 grms of meat, 100 grms of fish, 100 grms of butter, 50 grms of cream, 20 grms of bread, 3 oat-cakes and butter, 300 grms of fruit, bouillon, coffee, tea, 2 eggs in the week as a substitute for a corresponding quantity of meat)

and of a nutritional value of 1761 calories, i. e. about 60 calories pr kilo of body weight.

The third case was that of a girl of 11 years of age (Chart 5. M. K.) Admitted $^{26}/_{6}$ 20 and then weighing 27,8 kilos. Discharged $^{2}/_{8}$ 20 sugar and acetone free and weighing 27 kilos, on a dietary representing 1533 calories and 53 grms of pure carbohydrate: thus about 56 calories per kilo of body weight. On $^{12}/_{9}$ the patient reported herself. She then weighed, on the same diet, 31,9 kilos. After that she presented herself frequently for examination, the last time in June 1921, when she was in good health. She remained, except for a trace of sugar on a couple of occasions, sugar and acetone free during the whole of this time.

I know at present the result of the treatement on another girl of 14 years, who was an inpatient in the hospital from $^{25}/_{5}$ 20 till $^{6}/_{7}$ 20 and was discharged free from sugar, but with an insignificant amount of aceton in the 24 hours, her weight having decreased from 30 kilos on admission to 28,2 kilos i. e. a loss of 1,8 kilos. The food then represented 1306 calories, i. e. 46,5 calories per kilo of body weight. She was treated at the Polyclinic and remained very well on the usual unmodified diet. Thus on $^{4}/_{8}$ she weighed 29,6 kilos and on $^{18}/_{8}$ 31,6 kilos. On $^{6}/_{10}$ she was in good health but in Nov. she had acetonuria and subsequently developed furunculosis. After this she was, in December, admitted to the Maria Hospital in Stockholm and there developed otitis media with an infra-auricular abscess and died comatose in hospital in Feb. 1921. Her weight on admission was 25,7 kilos.

To counteract too great misgivings as to the bad effects of JOSLIN's regimen on the weight and general health we may quote the two cases 20 and 21 in table 3: these are still under treatment, in hospital at the time of writing, having been inpatients for 4 and 10 months respectively.[1] They will both be found set out among the charts (Nos. 6 and 7) and it can there be seen how the decrease in weight which seemed at first to be due to the marked reduction in diet, gradually,

[1] The length of time in hospital was due to social reasons.

in both instances, recovered to such an extent that the one almost reverted to her weight on admission, while the other surpassed it by a couple of kilos.

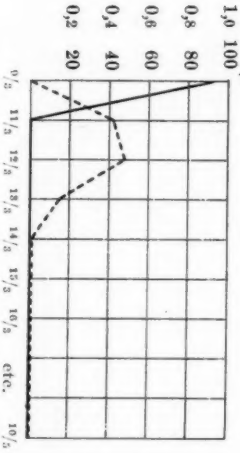
So far as is possible, with the reservations touched on above, to give an opinion on the result of the treatment of diabetes in childhood, this may be formulated as follows:

The system is carried out on fairly rigid lines, thus facilitating the accomplishment of its object, allowing as to get rid of sugar and ketone elements more rapidly than would otherweise be possible, and above all enables us to apply ourselves much mone energetically and successfully than was possible with the older methods to the struggle against acidosis. This establishes a tolerance vis à vis the individual food stuffs, which appears to be of remarkable and lasting duration. The dietary during the course of the cure quickly becomes extremely varied, in contrast to what was the case in the past with regard to diabetic diet.

The characteristic of the treatment by starvation diet is that it often leads to a very obvious loss of weight, which, however, is not considered dangerous to the general health or to tolerance, on the contrary the latter, as a rule, also stands the strain in the shape of a diet so generous that it permits of the loss of weight being repaired and even of the weight being increased. Whether the otherwise grave prognosis in diabetes in childhood can ultimately be influenced to any extent by JOSLIN'S method, is a question which our experience up to the present does not permit to answer. It is, however, not inconceivable that this may prove to be the case. It undoubtedly indicates a certain improvement, since it is attended by a relatively endurable existence for the patient over a considerable period of time, this being the obvious result of the privations she is called upon to endure and in his way her interest in life is increased and her ambition aroused to carry out the doctor's instructions in every particular, a point of view to which a certain value may be accorded, at any rate in the case of older children.

CHART 1.

B. R. ♂ Aged 9 years.



gr. Acetone .....

gr. Sugar _____

Weight 9/5 24·3 kg. Mixed diet.

» 23,9 » 900 3 % vegetables. **375 cal.**
+ 2 oranges, 1 apple.

» 24,0 » »

»

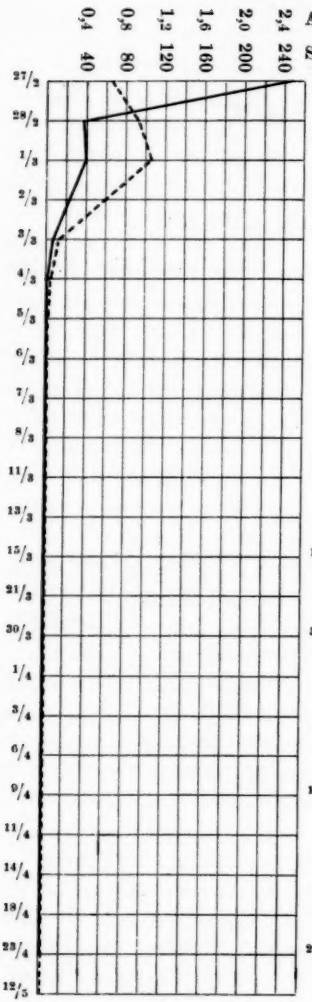
» 24,3 » »

» 24,5 » »

» 24,8 » (Final diet on discharge). 900 gr. 3 % veg. + 2 oranges + 1 apple + 100 gr. fish + 20 gr. bread + 50 meat + 50 potatoes + 50 butter.
1190 cal.

CHART 2.

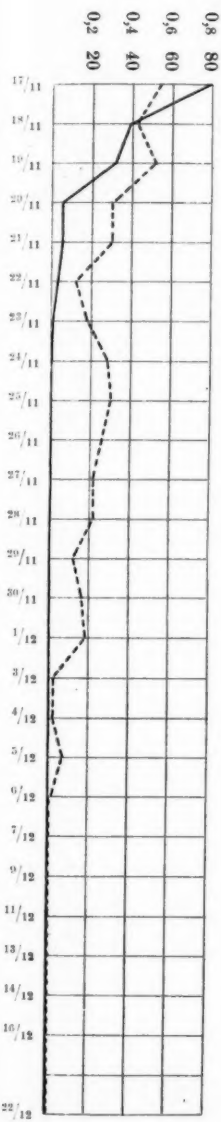
M. U. ♀ Aged 11 years.



25,5		26/3—27/3 Mixed diet.
25,0		900 gr. 3 % vegetables + 2 apples.
25,6		» **500 cal.** »
26,0		» »
25,9		» »
		» »
26,2		» »
		» »
26,0		» »
		» »
25,7		Do. Do. + 25 gr. fish.
25,7		Do. Do. + 50 gr. fish.
16/3 26,2		15/3 Do. Do. + 20 gr. butter.
25,7		900 gr. 3 % veget. + 50 fish + 2 apples + 1 orange + 50 gr. meat + 20 gr. butter.
31/3 24,7		30/3 + 40 gr. butter.
		100 gr. fish.
		+ 10 gr. bread.
25,0		20 gr. bread.
10/4 25,0		9/4 30 bread.
		+ 30 gr. potatoes.
24,9		50 gr. potatoes.
24,6		+ 100 gr. meat.
26/4 24,9		23/4 150 gr. meat + 100 fish + 50 potatoes + 30 bread + 40 butter + 900 3 % veget. + 2 apples + 1 orange. **1305 cal.**
25,7		Do. + 10 gr. butter (Final diet on discharge). **1395 cal.**

CHART 3.

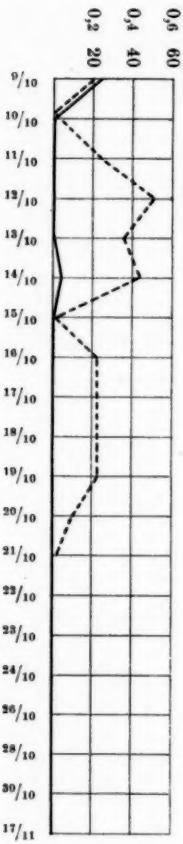
B. H. B. ♂ Aged 6 years.



	Weight 17,7 kg.	Mixed diet.
	» 17,7 »	Do. Do.
		Do. Do.
	» 17,5 »	15 gr. bread + 1 1/2 apple.
		300 gr. 3 % veg. + 100 fish + 30 gr. bread + 3 apples.
	» 17,7 »	600 gr. 3 % veg. + 100 gr. fish + 30 gr. bread + 3 apples. 300 3 % veg. + 10 gr. bread + 2 apples.
	» 17,4 »	150 gr. 3 % veg. + 1 apple. **117 cal.**
		600 gr. 3 % veg. + 50 gr. fish.
	» 17,6 »	600 3 % vegetables.
		Do.
	» 17,0 »	Do.
		Do. + 50 gr. potatoes.
	» 16,8 »	Do. + 1 apple.
		750 3 % veg. + 50 gr. 20 % veg. + 1 apple.
		Do. + 150 3 % veget.
	» 16,5 »	Do.
		Do.
	» 16,9 »	Do.
		Do. + 50 gr. fish.
	» 10/12 16,4 »	
		Do. + 50 gr. fish.
		900 3 % + 50 gr. 20 % veg. + 100 gr. fish + 10 gr. butter.
	» 16,7 »	
		Do. + 10 butter. **616 cal.**
	» 16,9 »	Do. + 50 meat. **697 cal.**

CHART 4.

K. M. ♂ Aged 6 years.

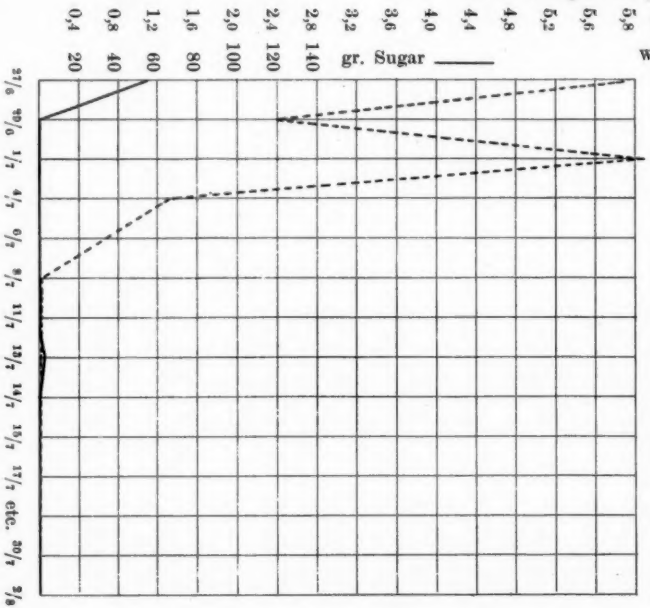


Weight	24,0	kg.	Mixed diet.
»	24,0	»	600 3 % veg. + 15 gr. bread + 300 gr. fish + 3 oranges, apples or pears.
»	24,0	»	Do.
»	23,8	»	Do.
»	23,6	»	Do.
»	23,6	»	v. Noorden's oat-meal day.
»	23,4	»	D:o.
»	23,4	»	600 3 % veg. + 2 apples. **375 cal.**
»	23,5	»	Do.
»	22,9	»	D:o + 10 gr. bread.
»	22,9	»	Do. Do.
»	22,9	»	Do. Do.
»	22,7	»	Do. + 10 gr. bread (= 20 gr.)
»	22,7	»	
»	22,8	»	600 3 % veg. + 3 apples + 20 gr. bread + 10 gr. butter.
»	22,7	»	
»	22,8	»	25/10 + 10 gr. bread.
»	22,6	»	+ 50 gr. fish.
»	22,2	»	
» 18/11	21,7	»	Final diet. 600 gr. 3 % veget. + 75 gr. 20 % veget. + 25 pork + 40 bread + 10 butter + 1 egg + bouillon tea, coffe with cream and saccharin, bilberrysoup. **727 cal.**

(The minimum diet to mantain health required 1110 Cal.)

CHART 5.

M. K. ♀ Aged 11 years.

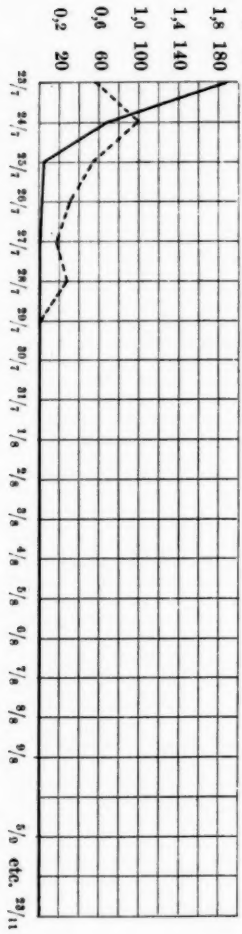


Weight kg.		Carbo hydrate gr.		Protein gr.		Fat gr.	Cal.
27,8	600 3 % veget. + 3 oranges + 30 gr. bread + 300 gr. fish.	70	+	70	+	—	560
28,3	300 gr. 3 % veget. + 2 oranges + 10 gr. bread.	35	+	5	+	—	160
28,2	600 3 % veget.	20	+	10	+	—	**120**
27,8	900 3 % veget. + ½ orange + 100 gr. fish.	35	+	35	+	—	280
27,7	+ 100 gr. fish + 1 orange + 25 potatoes.	45	+	56	+	—	404
27,7	Do. + 75 gr. 20 % veg. + 50 gr. meat + 1 egg.	55	+	56	+	13	561
27,0	Do. + 1 egg + 15 gr. butter.	70	+	60	+	40	880
27,1	Do. + 150 gr. 20 % veget. + 25 butter.	80	+	62	+	60	1108
27,0	14/7 900 3 % veget.	30	+	15	+	—	180
26,2	Do. + 100 gr. meat + 50 gr. cheese + 50 gr. butter + 1 orange.	40	+	64	+	82	1154
27,1	Do. + 2 eggs + 25 gr. butter.	40	+	64	+	108	1322
26,7	⅔	53	+	66	+	118	**1533**
27,0	Final diet 1200 gr. 3 % veget. + 100 gr. fish + 100 gr. cheese + 150 gr. cream + 85 gr. butter.						

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

CHART 6.

J. W. ♂ Aged 6 years.



Mixed diet.

13,0 Do.

900 gr. 3 % vegetables.

12,8

600 gr. 3 % vegetables. **250 cal.**

12,9

900 3 % vegetables.

13,0

+ 50 gr. fish.

13,3

+ 50 gr. meat.

13,2

900 3 % veget. + 100 gr. fish + 100 gr. meat.

13,5

+ 10 gr. butter.

13,4

+ 10 gr. butter.

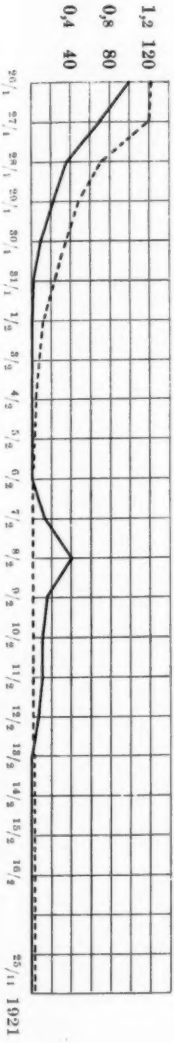
13,3 etc.

9/9 13,4 {900 gr. 3 % veget. + 100 gr. fish + 100 gr. meat + 1 apple + 75 gr. butter + + 10 gr. bread.
etc.

15,0 {+ 25 gr. potatoes + 2 eggs + 20 gr. cheese + 20 gr. cream (— 10 bread — 25 gr. butter — 50 gr. fish.) **1380 cal.**

CHART 7.

G. E. ♂ Aged 10 years.



Weight	24,2 kg.	30 gr. bread + 3 apples + 600 3 % veg. + 150 fish tea, coffee, buillon.
»	24,2 »	30 gr. bread + 2 apples + 300 3 % veget. + 75 gr. fish.
		15 gr. bread + 2 apples + 300 3 % veg.
»	24,5 »	300 3 % veget. + 2 apples.
		150 gr. 3 % veget. + 2 apples.
»	24,7 »	Do. Do.
		Do. Do.
		2/2 300 3 % veget. + 2 apples. **261 cal.**
		2/2 600 3 % » + 2 »
»	23,4 »	900 3 % veget. + 2 oranges.
		900 3 % veg. + 2 oranges + 50 gr. fish.
»	23,8 »	Do. Do. Do.
		Do. Do. + 75 fish.
»	23,0 »	Do. Do. Do.
		900 3 % veget. + 1 apple + 1 orange.
»	23,0 »	Do. Do. Do.
		600 3 % veget. + 2 apples.
»	23,3 »	
»	23,2 »	
		900 gr. 3 % veget.
»	23,2 »	
		(Weight nearly 21,9 kg.
»	23,6 »	900 gr. 3 % veget. + 50 gr. meat + 50 fish + 70 gr. oil + 40 butter + 2 apples + 1/2 lit. bouillon + 30 rice. **1662 cal.**

UNIVERSITY OF MICHIGAN

610.5
A202

ACTA PÆDIATRICA

REDACTORES:

C. E. BLOCH, KÖBENHAVN
TH. FRÖLICH, KRISTIANIA
AXEL JOHANNESSEN, KRISTIANIA
I. JUNDELL, STOCKHOLM
A. LICHTENSTEIN, STOCKHOLM
CARL LOOFT, BERGEN
E. LÖVEGREN, HELSINGFORS
S. MONRAD, KÖBENHAVN
WILH. WERNSTEDT, STOCKHOLM
ARVO YLPPÖ, HELSINGFORS

Vol. II. Fasc. 3—4
31: V. 1923

Almqvist & Wiksells Boktryckeri-Aktiebolag
UPPSALA 1923

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

ACTA PÆDIATRICA

EDITOR PROFESSOR I. JUNDELL
3 ARTILLERIGATAN, STOCKHOLM

Acta pædiatrica hava till uppgift att möjliggöra, att de nordiska ländernas produktion inom pediatrikens område må framträda inför utlandet som ett samlat helt i stället för att, som förut varit fallet, spridas bland massan av publikationer i utländska tidskrifter. Vilken betydelse ett dylikt samfällt uppträdande har för de nordiska ländernas kultur, inses lätt.

Arbetena böra ej överskrida 50 trycksidor och skola helst avslutas med en kortfattad resumé. De tryckas på engelska, franska eller tyska efter författarens eget val. Varje häfte omfattar omkr. 6 tryckark, och 4 häften utgöra ett band. Häftena utgivas, så snart de för dem bestämda uppsatserna hunnit tryckas. Manuskript från de nordiska länderna insändas till resp. länders redaktörer. Prenumeration sker hos utgivaren. Pris 20 svenska kr. per band.

The 'ACTA PÆDIATRICA' contain articles relating to pediatrics. These articles are published in English, French or German, according to the wishes of the author. Each number consists of about 6 printed sheets, 4 numbers forming a volume. The numbers will be issued as soon as the articles sent in can be printed. The 'Acta' is open to articles from foreign authors in all countries, if sufficient space can be found for them. Manuscripts are to be sent direct to the Editor, to whom also enquiries about the exchanging of papers are to be directed. The subscription should be forwarded to the Editor. Each volume costs 20 Swedish crowns or 25 shillings or 5 dollars.

ACTA PÆDIATRICA enthalten Arbeiten aus dem Gebiete der Kinderheilkunde. Die Arbeiten werden, je nach eigener Wahl des Verfassers, in deutscher, französischer oder englischer Sprache veröffentlicht. Jedes Heft enthält cirka 6 Druckbogen; 4 Hefte bilden einen Band. Die Hefte erscheinen, je nachdem die in dieselben aufzunehmenden Aufsätze druckfertig vorliegen. Die Acta nehmen nach Möglichkeit auch Arbeiten ausländischer Verfasser aller Nationen auf. Manuskripte nimmt der Herausgeber entgegen, desgleichen Wünsche betreffs Austausch von Zeitschriften. Abonnementanmeldung bei dem Herausgeber. Preis pro Band 20 schwedische Kronen.

Les ACTA PÆDIATRICA contiennent des ouvrages du domaine de la pédiatrie. Les études sont publiées en français, anglais ou allemand au choix de l'auteur. Chaque fascicule contient env. 6 feuilles in -8°; 4 fascicules forment un volume. Les fascicules paraissent au fur et à mesure que les articles y destinés sont imprimés. Les Acta reproduisent, dans la mesure du possible, les articles d'auteurs étrangers de tous les pays. Les manuscrits doivent être expédiés à l'éditeur, à qui les demandes relativement à l'échange de journaux devront également être adressées. Abonnement chez l'éditeur. Prix par volume Cr. Suéd. 20 ou 40 Fr. francs.

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Journal
Kinderheilkunde
4-49
B 93

AUS DER KINDERKLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES IM ALLGEMEINEN KINDERHEIME (ALLMÄNNA BARNHUSET) ZU STOCKHOLM.
CHEF: PROF. I. JUNDELL.

Über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings und dessen Beeinflussung durch parenterale Infektion und Intoxikation.

Von

NILS MALMBERG.

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung 210
II. Methodik 215
III. Bericht über die Versuchskinder. Versuchsprotokolle 217
IV. Der Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings 229
V. Zusammenfassung der Untersuchungen über den Stoffwechsel unter normalen Verhältnissen . . 267
VI. Der Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings bei parenteraler Infektion und Intoxikation 268
1) Allgemeine Übersicht 268
2) Eigene Untersuchungen 281
A. Der Stoffwechsel bei Vakzineinfektion . 282
B. Zusammenfassung der eigenen Untersuchungsresultate bei Vakzineinfektion nebst einer kurzgefassten Übersicht über die allgemeine Einwirkung der Infektion und des Fiebers auf den Stoffwechsel . 304
C. Der Stoffwechsel bei Typhusvakzination nebst einem Vergleich mit dem Stoffwechsel bei der Vakzineinfektion . . . 322
VII. Die Bedeutung der parenteralen Infektion im Lichte der vorliegenden Untersuchung 333
VIII. Ergebnisse 338
IX. Tabellen 341
X. Litteraturverzeichnis 349

I. Einleitung.

Obzwar sich bezüglich der Ätiologie und Pathogenese der Ernährungsstörungen im Säuglingsalter immer noch sehr divergierende Anschauungen geltend machen und obwohl es sich hier um eine Streitfrage handelt, welche die Vertreter der Pädiatrie in den verschiedenen Ländern in mehr minder scharf gesonderte Schulen geteilt hat, so dürften die meisten doch darüber einig sein, dass das Moment der Infektion, ob enteral oder parenteral, eine beträchtliche Rolle in der erwähnten Frage spielt.

Sowohl in den Krankenhäusern und Kinderbewahranstalten als in der häuslichen Kinderpflege, wo die gewonnenen Erfahrungen immer allgemeiner zur Anwendung kommen, sind in den letzten Dezennien eine Reihe von Verbesserungen auf den Gebieten der artefiziellen Ernährung und Säuglingshygiene eingeführt worden. Man kann wohl sagen, dass als Konsequenz dieser Fortschritte, so folgewichtige Momente wie quantitativ oder qualitativ ungeeignete Ernährungsweise, schlechte hygienische Verhältnisse, Überhitzung etc., wenn nicht überall doch vielfach als auslösende Faktoren für Ernährungsstörungen an Bedeutung abgenommen haben und wahrscheinlich noch weiter abnehmen werden.

Der Faktor der Infektion, speziell der parenteralen, ist dagegen in der häuslichen Pflege schwerer zu bekämpfen, teils wegen sozialer Missverhältnisse, Wohnungsüberfüllung, u. dgl., teils deshalb, weil die Kenntnisse vor allem über die Verbreitungsweise der gewöhnlichen Ansteckungsstoffe und ihre Bedeutung für die Säuglinge unzureichend verbreitet und gewürdigt sind. Da individuelle Isolierung in ihren verschiedenen Formen, hauptsächlich infolge ökonomischer Schwierigkeiten, in den Säuglingsanstalten in der Praxis noch nicht zu allgemeinerer Durchführung gekommen ist, so besteht auch hier die Infektion als ein recht bedeutungsvoller Faktor fort. Wie bekannt hat jedoch auch der Kampf auf diesem

Gebiet in den letzten 25—30 Jahren zu sehr beträchtlichen Resultaten in der Richtung einer Verminderung der Säuglingssterblichkeit geführt.

Der Einfluss der parenteralen Infektion auf die nutritiven Funktionen des Säuglings wurde zum ersten Male von Czerny-Keller in ihrer für die hierhergehörigen Fragen grundlegenden Arbeit »Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie» 1906 eingehender diskutiert und in seiner Bedeutung festgestellt. In Finkelsteins etwas später erschienenem »Lehrbuch der Säuglingskrankheiten» wurde der Zusammenhang zwischen Infektion und Ernährungszustand gleichfalls ausführlich behandelt.

L. F. Meyer betont 1913 in einer interessanten Arbeit »Über den Hospitalismus der Säuglinge» die dominierende Bedeutung der parenteralen Infektion, spez. auf dem Wege der oberen Luftwege für die Entstehung akuter Ernährungsstörungen bei Säuglingen in geschlossenen Anstalten; eine Tatsache dessen Bedeutung von jedem Arzt, der Erfahrungen an einem Kinderkrankenhaus oder einer Säuglingsanstalt gewonnen hat, wohl gekannt und gewürdigt ist.

Trotz dieses allbekannten und anerkannten Sachverhalts dürfte man unsere Kenntnisse über die Veränderungen, welche die parenterale Infektion in den nutritiven Funktionen des Säuglings hervorruft, als äusserst oberflächlich und unvollständig bezeichnen können. Die erste Untersuchung, welche die Frage der Veränderungen im Stoffwechsel bei Infektionskrankheiten zum Gegenstand hatte, wurde auf Anregung Czernys von Schkarin 1905 ausgeführt. Er studierte nämlich den Stickstoff-, Fett- und Kohlehydratumsatz und von Mineralsubstanzen den Phosphor-, Schwefel- und Kalkumsatz bei künstlich ernährten Säuglingen, teils in infektionsfreien Perioden, teils unter dem Einfluss einer akuten Infektionskrankheit, Pneumonie, Pharyngitis, Otitis media, Bronchitis. Die Resultate, zu welchen die Untersuchung Schkarins führte, sollen später besprochen werden. Schon hier möge jedoch darauf hingewiesen sein, dass sich gegen das Material, auf welches sich die Untersuchung stützt, schwerwiegende Ein-

wendungen erheben lassen. Dieselben sind derartig, dass sie den Wert der Resultate, zu welchen SCHKARIN kommt, in hohem Grade verringern müssen. — Eine Kontrolluntersuchung aus derselben Klinik von LACHMANN 1906 gab auch betreffs eines gewissen Details, nämlich des Kalkumsatzes, abweichende Resultate.

Der Einfluss der Infektion auf den Ernährungszustand wurde ferner von L. F. MEYER und ROSENSTERN 1913 studiert. Sie impften eine Anzahl jüngerer und älterer Säuglinge auf die gewöhnliche Weise mit Kuhpockenvakzine und analysierten die Einwirkung der Vakzineinfektion auf den Ernährungszustand, genauer gesagt, auf das Körpergewicht und den Allgemeinzustand. Daran schlossen sie eine schematische Darstellung der Wirkung von Infektionen im allgemeinen auf den Ernährungszustand, worüber im folgenden berichtet werden soll.

Ähnliche Untersuchungen über den Einfluss der Infektionen auf das Körpergewicht wurden von HOFFA 1909, KOEPPE 1911 und E. HEUBNER 1920 ausgeführt. — Abgesehen von den an CZERNY's Klinik ausgeführten Untersuchungen SCHKARIN's und LACHMANN's über spezielle Veränderungen des Stoffwechsels infolge von parenteralen Infektionen und den mehr allgemein gehaltenen klinischen Beobachtungen MEYER-ROSENSTERN's, HOFFA's, KOEPPE's und E. HEUBNER's über den Einfluss der Infektion auf den Ernährungszustand finden sich, soviel mir bekannt ist, keine speziellen Untersuchungen über die Einwirkung parenteraler Infektion auf den Stoffwechsel bei Säuglingen.

SCHKARIN's und MEYER-ROSENSTERN's Arbeiten waren mir nicht bekannt, als ich im Herbst 1918 diese Arbeit begann, die ursprünglich beabsichtigte, mit Benützung des durch Vakzination hervorgerufenen Fiebers einen Beitrag zur Frage über die Einwirkung des Fiebers auf den Stoffwechsel beim natürlich ernährten, gesunden Säugling zu geben. Beim Entwerfen des Arbeitsplanes wurde es mir jedoch bald klar, dass man bei einem Studium der Stoffwechselbeeinflussung durch das Vakzinationsfieber gleichzeitig die Möglichkeit hatte zu

untersuchen, inwieweit auch in der Periode, die zwischen der Vakzination und dem Ausbruch des Vakzinationsfiebers liegt, Veränderungen des Stoffwechsels zu finden wären. Man hat es in diesem Falle mit einer Infektion zu tun, insofern die Vakzination die Übertragung eines *lebenden*, wenngleich in gewisser Weise abgeschwächten Mikroorganismus auf ein Individuum bedeutet, auf das der betreffende Mikroorganismus durch die Erzeugung einer spezifischen Reaktion einwirkt. Man war also hier in der Lage, auch die äusserst interessante Frage über das Verhalten des Stoffwechsels während des s. g. Inkubationsstadiums zu studieren und ausserdem während der initialen Progression der Symptome bei einer Infektion.

Um auch die Wirkung des durch Bakterientoxine bezw. Endotoxine hervorgerufenen Fiebers auf den Stoffwechsel zu studieren, wurden subkutane Einspritzungen von abgetöteten Bakterien in Form von Typhusvakzine verwendet.

Die Untersuchung umfasst Studien über den Fett-, Stickstoff- und Mineralstoffwechsel an völlig gesunden, natürlich ernährten Säuglingen, die während der ganzen Versuchszeit bei gleichförmiger Kost und unter den gleichen äusseren Verhältnissen standen. Dadurch, dass ihnen *parenteral* eine Infektion in Form einer Vakzineinfektion und später eine Intoxikation in Form einer Typhusvakzination zugeführt wurde, war die Möglichkeit gegeben, den Einfluss dieser Faktoren auf den Stoffwechsel isoliert zu untersuchen. Soweit als möglich wurde es also bei diesen Versuchen angestrebt, die Forderung Czerny-Keller's zu erfüllen: »Ein kompliziertes Problem ist nur durch einfache Versuchsanordnung bei klarer Fragestellung zu lösen».

Die Begriffe Infektion und Intoxikation sind, wie aus dem Gesagten hervorgeht, in dem Sinne angewendet, dass Infektion das Eindringen eines *lebenden* Virus in den Organismus bedeutet, dessen Invasion von spezifischen Reaktionen gefolgt ist, während es sich bei Intoxikation um die Wirkung der eigenen Gifte der *toten* Bakterienkörper handelt oder um die Wirkung von giftigen Substanzen, die im Körper

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

infolge des Vorhandenseins des abgetöteten Bakterienmaterials entstehen.

Die Frage der Herkunft und Natur dieser Gifte, ob es nun Ekto- oder Endotoxine seien oder Substanzen, die durch bakterienenzymatische oder ähnliche Wirkung auf das Körpereiweiss entstanden, möge hier dahingestellt bleiben.

Zur Ausführung der vorliegenden Versuche wurden gerade diese Eingriffe, Vakzination und Typhusvakzination aus leicht erklärlichen Gründen gewählt, weil damit die experimentellen Untersuchungen ohne allzugrosse Schwierigkeiten mit Rücksicht auf die Versuchskinder, die Umgebung und die Angehörigen durchführbar waren. Eine gleichartige Untersuchung über den Einfluss der gewöhnlichen, s. g. Grippe-Infektionen, z. B. auf den Stoffwechsel, wäre natürlich wünschenswert, aber einem solchen Arbeitsthema stellen sich fast unüberwindliche Schwierigkeiten der verschiedensten Art in den Weg.

Die Untersuchungen, welche zur Erlangung von Vergleichsmaterial über den Stoffwechsel unter normalen Verhältnissen gemacht wurden, sind auch an und für sich von Wert, da sie einen nicht unbedeutenden Zuschuss zu den vorher ausgeführten, wie im folgenden hervorgehoben wird, noch allzu geringzähligen Untersuchungen auf diesem Gebiet ausmachen.

Die Arbeit umfasst also Untersuchungen einerseits über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings, andererseits über den Einfluss gewisser mit Fieber verbundener exogener Faktoren auf diesen normalen Stoffwechsel, und zwar der Einwirkung der Kuhpocken- und der Typhusvakzine. Auf diese Weise beabsichtigt die Arbeit, zu der Kenntnis darüber beizutragen, wie die parenterale Infektion und Intoxikation in diesen speziellen Fällen den Stoffwechsel beeinflussen kann.

An und für sich dürfte es ausserdem von Interesse sein, einen näheren Einblick in die Prozesse zu erhalten, die von einem Eingriff, wie die so gut wie überall obligatorische Schutzpockenimpfung ausgelöst werden.

Vor allem wegen des grossen Umfangs der analytischen Arbeit musste sich die Untersuchung auf zwei Kinder be-

schränken. Um die Unsicherheit betreffs der Untersuchungsresultate, die ein so kleines Untersuchungsmaterial natürlich mit sich bringen muss, möglichst auszuschalten, wurden nur solche Veränderungen des Stoffwechsels zur Diskussion aufgenommen, die ausgesprochen und in beiden Fällen gleichartig waren. In Anbetracht der bemerkenswerten Resultate betreffs des Chlorstoffwechsels wurde derselbe zu Ergänzungs- und Kontrollzwecken separat unter sonst vollständig gleichartigen Versuchsanordnungen bei einem dritten Kinde studiert.

Diese Arbeit ist an der pädiatrischen Klinik des Karolinischen Instituts am allgemeinen Kinderheim in Stockholm ausgeführt. Dem Chef der Klinik, Herrn Professor I. JUNDELL, der mir die Anregung zu diesen Stoffwechselstudien gegeben hat, erlaube ich mir hier meinen ergebensten Dank auszusprechen. Die Bereitwilligkeit, mit der er mir seine reiche Erfahrung über derartige Untersuchungen zur Verfügung stellte, war mir während der Ausführung dieser Arbeit von grösstem Wert. Für das grosse Interesse, mit dem Herr Professor JUNDELL meine Arbeit verfolgte, bin ich ihm gleichfalls grossen Dank schuldig.

II. Methodik.

Die Untersuchungsmethodik, die in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde, war die für Stoffwechseluntersuchungen bei Säuglingen allgemein gebräuchliche. Die für die Versuche ausgewählten Kinder waren ausschliesslich natürlich ernährt und erfüllten alle Forderungen, die der Begriff des völlig gesunden, normalen Brustkinds enthält. Hinreichend lange vor dem Beginn der Untersuchungsperioden wurden sie isoliert und bekamen eine eigene Pflegerin, um sie möglichst vor Infektionen zu schützen. Damit sie schon zu Beginn der Versuche an die Ernährung mit abgespritzter Brustmilch gewöhnt wären, wurden die Kinder schon einige Zeit vorher von der Brust genommen. Zur Sammlung von Stuhl und Urin wurde das Verfahren von BENDIX-

FINKELSTEIN angewendet. Um sich demselben anzupassen, wurden die Kinder einige Tage vor Beginn der Versuche in die genannte Bettlage gebracht. Sie vertrugen dieselbe vorzüglich und waren im grossen ganzen ruhig und zufrieden. Das bestimmte Nahrungsquantum wurde ohne Schwierigkeiten genommen, abgesehen von einer Fieberperiode, in welcher eines der Kinder Fall I Sv. E. nicht die ganze ihm zugedachte Menge zu sich nahm.

Im Fall II, Kind O. G., entstand nach 8 Tagen ein sehr unbedeutender Intertrigo in einer Hautfalte am Oberschenkel, der jedoch binnen kurzem heilte; sonst keinerlei durch die fixierte Lage bedingte Veränderungen. Die Versuchsperioden mussten nach dem Charakter der Untersuchungen von wechselnder Dauer sein. Die Normalperioden umfassten in beiden Fällen 6 Tage. Um so gut als möglich die Fehler zu vermeiden, die möglicherweise durch zufällige Variationen im Stoffwechselverlauf entstehen könnten, wären vielleicht noch längere Normalperioden z. B. 10 Tage wünschenswert gewesen. Mit Rücksicht auf die lange Zeit, durch welche die Kinder in den Untersuchungsbetten liegen mussten, 22 Tage, davon 18 Tage hintereinander, wurde indes die Zeit für die Normalperioden mit 6 Tagen bemessen.

Die Milch, die den Kindern gereicht wurde, stammte von etwa 10 Ammen in verschiedenen Laktationsperioden. Die zur Analyse bestimmte Portion wurde durch Formaldehyd konserviert. Dem aufgesammelten Urin wurde Toluol zugesetzt. Da die Kinder in allen Perioden gleiche Nahrung erhielten, Mischmilch von mehreren Ammen, und die Darmentleerung ziemlich regelmässig vor sich ging, erschien eine besondere Abgrenzung durch irgend eine Art von Färbung der Fäzes zwischen den Perioden nicht erforderlich, was übrigens in Anbetracht der Konsistenz des Säuglingstuhles schwerlich halbwegs exakt durchführbar ist. Die Fäzes wurden erst im Wasserbad bei 80° C getrocknet; dann im Trockenschrank bei 100° C, bis Gewichtskonstanz eintrat. Um Homogenität dieser nicht pulverisierbaren Stühle zu erzielen, wurde nach dem Vorgang C. MEYER's sorgfältig mit Äther verrührt, den man dann abdunsten liess, worauf die Fäzes in kleinere Stücke verteilt wurden. Die Verwendbarkeit der Methode geht aus den von LINDBERG ausgeführten Probeanalysen hervor.

Was die spezielle chemische Methodik bei den Analysen betrifft, so wurde der Stickstoff in gewöhnlicher Weise nach KJELDAHL bestimmt. Zur Bestimmung des Milchfetts wurde GERBER's acidobutyrometrische Methode angewendet. Die Fettbestimmung in den Fäzes (Totalfett, Neutralfett, höhere und niedere Fettsäuren und Seifen) geschah nach FRIEDRICH MÜLLER-BRUGSCH.

Betreffs der Ausführung dieser Methode, ihrer Vor- und Nachteile sei auf die detaillierte Beschreibung von LINDBERG in der Zeitschrift für Kinderheilkunde Bd. 16, 1917 verwiesen.

Zur Analyse der anorganischen Substanzen wurde die Veraschung auf trockenem Wege im Prinzip nach der Methode von STOLTE vorgenommen. Die Alkalien wurden nach der Modifikation von BUNGE als Chloride bestimmt und mittelst der Platinchloridmethode differentiert. Kalzium- und Magnesiumanalysen wurden nach MC CRUDDEN gemacht. Die Chlorbestimmungen in der Milch wurden nach der Methode LINDBERG's, im Urin und in der Fäzesasche nach VOLHARD ausgeführt, wobei BANG's Mikrobyretten zur Anwendung kamen. Die Veraschung geschah mit Zusatz von ca. 1 g Na_2 CO_3. Der Phosphor wurde nach NEUMANN bestimmt. Für die Einzelheiten der Ausführung der Analysen wird betreffs Kalziums und Magnesiums auf MC CRUDDEN's Beschreibung der Methode im Journ. of Biol. Chem. Bd. 7, 1909—1910 und Bd. 10, 1911—1912 verwiesen; betreffs der übrigen Methoden auf die ausführliche Darstellung, die sich in der eben genannten Arbeit LINDBERG's darüber findet.

Es wurden immer mindestens doppelte Bestimmungen ausgeführt, wobei eine sehr genaue Übereinstimmung zwischen den Analyseresultaten gefordert wurde. Für die Analysen kamen selbstverständlich immer chemisch reine Präparate zur Anwendung.

III. Bericht über die Versuchskinder.

Die fraglichen Stoffwechseluntersuchungen wurden an 2 Kindern ausgeführt. Ausserdem, dass die Kinder zur Zeit der Versuche im bestem Gesundheitszustand waren, wurden noch folgende Forderungen aufgestellt: Dass sie zu normaler Zeit und mit einem normalen Körpergewicht geboren seien; dass sie bis zu den Versuchsperioden ausschliesslich bei der Brust oder mit abgespritzter Brustmilch ernährt worden. Ferner wurde verlangt, dass sie keine beobachtbaren Infektionen durchgemacht und keine Anzeichen einer Konstitutionsanomalie aufgewiesen hätten. Beide Kinder wurden, um Vergleiche der erhaltenen Resultate zu ermöglichen, von gleichem Alter gewählt, bei Versuchsbeginn 14 Wochen. Das Gewicht war 5,310 bezw. 5,330 g und die zugeführte Nahrungsmenge betrug 900 bezw. 850 ccm abgespritzte Brustmilch pro 24 Stunden. Es wurde ferner eine genügende Beobachtungszeit nach den Versuchen angestrebt. Dieselbe war im Fall I, Kind Sv. E., 3 1/2 Monate, im Fall II, Kind O. G.,

9 1/2 Monate. Je zwei zu verschiedenen Zeiten ausgeführte kutane Tuberkulinproben an jedem Kind fielen negativ aus. Wi war bei Fall II O.G. negativ. Bei Fall I Sv. E. wurde kein WR. Reaktion ausgeführt, aber bei keinem der beiden Kinde fand sich irgendwelches Zeichen von Syphilis.

Fall I, Kind Sv. E.

Das Kind kam am $^{12}/_{10}$ 1918 mit einem Geburtsgewicht von 3,000 g zur Welt. Die Mutter war 31 Jahre alt, III-para. Wegen tuberkulöser Lungenveränderungen wurde sie später in eine Lungenheilstätte aufgenommen. 2 früher geborene Kinder gesund. Mutter und Kind befanden sich anfangs in einem Säuglingsasyl, wo das Kind bei der Brust aufgezogen wurde. Am $^{18}/_{12}$ wurde das Kind 2 1/4 Monate alt in das Allgemeine Kinderheim aufgenommen. Es hatte da einen guten Ernährungszustand und eine gesunde rosafarbene Haut. Die Schädelknochen fest. Innere Organe normal. Gewichtszunahme, Temperatur, Ernährung, Zahl der Entleerungen und Einteilung der Versuchsperioden gehen aus Fig. 1 hervor.

Folgende Ziffern mögen zur weiteren Beleuchtung der Zunahme des Kindes dienen:

Alter, Monate	Gewicht, g	Länge, cm	Kopfumfang, cm	Brustumfang, cm
2 1/4	4,700	57	38	35,5
8	7,910	71	43	43

8 Monate alt, wurde das Kind Pflegeeltern übergeben. Nach Mitteilung derselben, die vom Verf. im Januar 1923 eingeholt wurde, ist der Gesundheitszustand des Kindes vorzüglich. Körpergewicht 19 kg. Länge 107 cm.

Fall II, Kind O. G.

Das Kind kam am $^{18}/_{11}$ 1919 mit einem Geburtsgewicht von 3,140 g zur Welt. Die Mutter war 30 Jahre alt, II-para. Sie weilte anfangs mit ihrem Kind im Säuglingsasyl, wo das

Kind die ganze Zeit die Brust bekam. Am $^{30}/_{12}$ wurde es im Alter von $1\,^{1}/_{3}$ Monaten in das Allgemeine Kinderheim aufgenommen und bot da das Bild eines normal entwickelten gesunden Brustkindes.

Gewichtszunahme, Temperatur, Ernährung, Zahl der Stühle und Einteilung der Versuchsperioden gehen aus Fig. 2 und aus den unten angeführten Zahlen hervor.

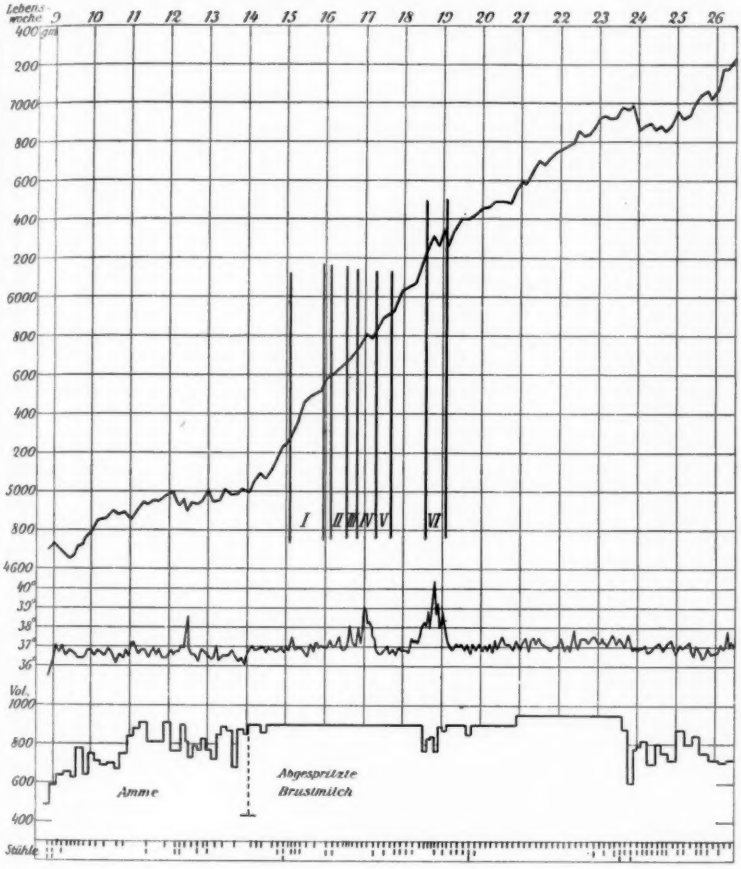


Fig. 1. Fall I, Kind Sv. E.

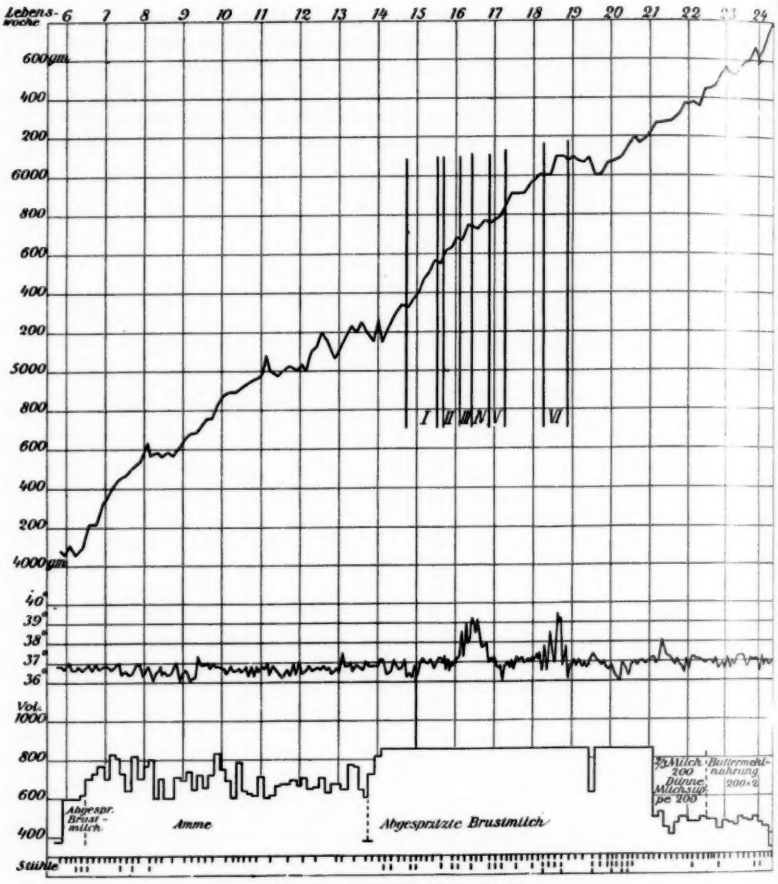


Fig. 2. Fall II, Kind O. G.

Alter, Monate	Gewicht, g	Länge, cm	Kopfumfang, cm	Brustumfang, cm
1 1/3	4,070	56 1/2	37	34
4 1/2	6,090	65	40 1/2	40 1/2
6 1/3	7,170	69	42	43
14	10,530	76 1/2	45	—

Einige Zeit nach der letzten Versuchsperiode konnte bei sehr starkem Druck auf den Schädel am linken Scheitelbein eine fingerspitzengrosse Nachgiebigkeit palpiert werden. Dieselbe verschwand nach ca. 1 Monat spontan. Das Kind war während seines Aufenthalts im Kinderspital vollständig frei von Rachitissymptomen.

Dentition wie Entwicklung der statischen Funktionen normal. 14 Monate alt, wurde das Kind entlassen und Pflegeeltern übergeben.

Versuchsprotokolle.

Die Versuchsanordnung geht aus folgendem Schema hervor:

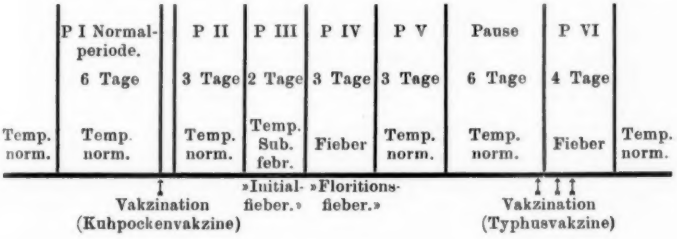


Fig. 3. Schema über die Anordnung der Versuche.

Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz wurden bei zwei gleichgewichtigen und gleichaltrigen gesunden Kindern, die mit ungefähr gleichen Mengen Brustmilch genährt wurden (Fall I 900 ccm, Fall II 850 ccm pro 24 Stunden), in je einer »Normalperiode» von 6 Tagen untersucht. Unmittelbar nach Schluss dieser Periode wurde Impfung mit Kuhpockenvakzine in der gewöhnlichen Weise vorgenommen, wobei die Anzahl der Impfstellen mit 8, 4 auf jedem Arm, angesetzt wurde, um einen guten positiven Ausfall der Impfung zu sichern. Da im Fall I ein Teil des Urins vom nächsten Tag verloren ging, wurde der entsprechende Tag der Gleichmässigkeit halber auch für den Fall II ausgeschaltet. Für die Periodeneinteilung, die aus obiger schematischen Darstellung hervorgeht, wurde dann die Temperaturkurve bestimmend. Die Temperaturmessungen wurden 3—4 mal in 24 Stunden vorge-

nommen, um ein vollständiges Bild des Temperaturverlaufes zu bekommen. Die kurzdauernde Temperatursteigerung, die wie JUNDELL gezeigt hat, bei gesunden Brustkindern häufig der eigentlichen Fieberperiode vorausgeht, trat in beiden Fällen auf, besonders typisch beim Fall I.

Diese Temperatursteigerung, das »Initialfieber» nach JUNDELL, trat am 5.—6. Tag auf und fiel in die Versuchsperiode III. Die folgende Versuchsperiode IV umfasst die eigentlichen Fiebertage des »Floritionfiebers». Mit Versuchsperiode V, in welcher die Temperatur wieder vollständig afebril verlief, war ursprünglich die Aufnahme einer weiteren »Normalperiode» beabsichtigt gewesen. Wie aber bald aus den Analysen hervorging, zeigte sich jedoch diese Periode in mehrfacher Beziehung von der Normalperiode verschieden. Nach einer Ruheperiode von ca. 6 mal 24 Stunden, im Fall I etwas kürzer, im Fall II etwas länger, wurde Vakzination mit Typhusvakzine vorgenommen. Mit Eintritt der Temperatursteigerung nach 12 resp. 3 Stunden wurde eine letzte Versuchsperiode in der Dauer von 4 Tagen eingeleitet. Um sicher Fieber zu erzielen, wurden diese Injektionen in der Weise, wie es aus dem folgenden hervorgeht, wiederholt.

Die Typhusvakzine stammte aus dem Staatlichen bakteriologischen Laboratorium und enthielt beidemale 1 Milliarde Bakterien pro 1 ccm, in physiologischer (0,9 %) NaCl-Lösung aufgeschwemmt und mittelst Erwärmen auf 63° C durch 45 Minuten abgetötet. Die Bakterienemulsion, mit $^1/_2$ % Karbol versetzt, war 3 mal auf ihre Sterilität geprüft.

Fall I, Kind Sv. E., 3 $^1/_2$ Monate.

Siehe Fig. 1 und betreffs der detaillierten Temperaturkurve Fig. 4.

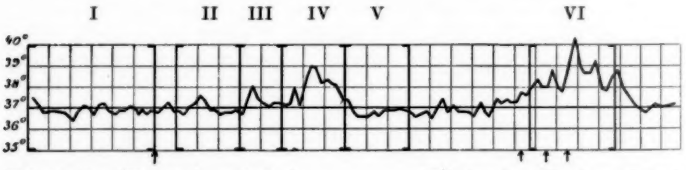


Fig. 4. Fall I, Kind Sv. E.

Periode I.

Versuchszeit 6 Tage.
Gewicht bei Beginn der Periode 5,310 g.
» am Schluss » » 5,580 g.
Gesamte Gewichtszunahme 270 g.
Gewichtszunahme pro Tag 45 g.
Nahrung: Abgespritzte Brustmilch, 5,374 ccm; pro Tag 896 ccm.
Bezüglich der Zusammensetzung der Milch während dieser und der folgenden Perioden siehe Tab. 3. S. 250.
Urin von saurer Reaktion. Gesamtmenge 3,728 ccm; pro Tag 621 ccm.
Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, normal, gelb, sauere Reaktion.
2. » 2 Stühle, { normal, gelb, / gehackt, grün, } » »
3. » 2 » { gehackt, gelbgrün, / normal, gelb, } { sauere / Reaktion.
4. » 2 » { gehackt, gelbgrün, / normal, gelb, } { sauere / Reaktion.
5. Tag 1 Stuhl, normal, gelb, sauere Reaktion.
6. » 1 » gehackt, » » »
Fäzes: feucht 177,85 g.
getrocknet 33,71 g; pro Tag 5,62 g.
Wassergehalt 144,14 g; » » 24,02 g.

Periode II.

24 Stunden vor Beginn der Periode mit Kuhpockenvakzine geimpft (vgl. oben).
Versuchszeit 3 Tage. Keine Reaktion an der Impfstelle. Afebrile Temperatur (siehe Fig. 4).
Gewicht bei Beginn der Periode 5,600 g.
» am Schluss » » 5,680 g.
Gesamte Gewichtszunahme » 80 g.
Pro Tag » 27 g.
Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,672 ccm, pro Tag 891 ccm.
Urin von saurer Reaktion: Gesamtmenge 1,892 ccm, pro Tag 631 ccm.
Entleerungen: 1. Tag 2 Stühle, { gehackt, gelbgrün, / normal, gelb, } { sauere / Reaktion.
2. » 1 Stuhl, gehackt, gelbgrün, sauere Reaktion.
3. » 1 Stuhl, gehackt, gelbgrün, sauere Reaktion.
Fäzes: feucht 84,57 g.
getrocknet 15,37 g, pro Tag 5,12 g.
Wassergehalt 69,20 g, » » 23,07 g.

Periode III.

Versuchszeit 2 Tage.

Beginnende Papel- und Aulabildung. Initiale Temperatursteigerung (siehe Fig. 4).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,680 g.
» am Schluss » » 5,770 g.
Gesamte Gewichtszunahme 90 g.
Pro Tag » 45 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 1,796 ccm, pro Tag 898 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 1,240 ccm, pro Tag 620 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, etwas gehackt, gelb, saure Reaktion.
2. Tag 1 Stuhl, normal, gelb, sauere Reaktion.

Fäzes: feucht 43,50 g.
getrocknet 8,73 g, pro Tag 4,37 g.
Wassergehalt 34,77 g, » » 17,38 g.

Periode IV.

Versuchszeit 3 Tage.

Vollständig ausgebildete Vakzinepusteln mit gewöhnlicher Areabildung. Fieber (siehe Fig. 4).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,770 g.
» am Schluss » » 5,840 g.
Gesamte Gewichtszunahme 70 g.
Pro Tag » 23 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,686 ccm, pro Tag 895 ccm.

Urin von saurer Reaktion: Gesamtmenge 1,825 ccm, pro Tag 608 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, etwas dünn und gehackt, gelbgrün, sauere Reaktion.
2. Tag 1 Stuhl, gehackt, gelb, sauere Reaktion.
3. » 1 » » grüngelb, » »

Fäzes: feucht 98,80 g.
getrocknet 19,60 g, pro Tag 6,53 g.
Wassergehalt 79,20 g, » » 26,40 g.

Periode V.

Versuchszeit 3 Tage.

Eintrocknen der Pusteln, Verschwinden der Area. Afebrile Temperatur (siehe Fig. 4).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,840 g.
» am Schluss » » 5,920 g.
Gesamte Gewichtszunahme 80 g.
Pro Tag » 27 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,700 ccm, pro Tag 900 ccm.
Urin von saurer Reaktion: Gesamtmenge 1,862 ccm, pro Tag 621 ccm.
Entleerungen: 1. Tag 2 Stühle, gehackt, gelb., saure Reaktion.
2. » 1 Stuhl, » » » »
3. » 2 Stühle, { » / normal } » » »
Fäzes: feucht 134,05 g.
getrocknet 25,31 g; pro Tag 8,44 g.
Wassergehalt 108,74 g; » » 36,24 g.

Periode VI.

6 Tage nach Periode V, während welcher die Temperatur afebril war und das Kind ca. 240 g, also 40 g pro Tag zunahm, wurde eine intramuskuläre Injektion von 0,1 ccm Typhusvakzine gemacht. (100 Millionen Bakterien.) Ca. 12 Stunden später wurde mit der VI. Versuchsperiode begonnen. Ungefähr eine Stunde vor dem Beginn hatte das Kind Entleerung gehabt.
Die Impfstellen zeigten normale Narbenbildung, die meisten Krusten abgefallen.
Versuchszeit 4 Tage.
Während des 2. und 3. Tages Injektion von 0,15 ccm Vakzine.
Fieber (siehe Fig. 4).
Gewicht bei Beginn der Periode 6,160 g.
» am Schluss » » 6,340 g.
Gesamte Gewichtszunahme 180 g.
Pro Tag » 45 g.
Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 3,306 ccm, pro Tag 827 ccm.
Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 2,079 ccm, pro Tag 520 ccm.
Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, gehackt, gelb, saure Reaktion.
2. » 1 » » grüngelb, » »
3. » 1 » » » » »
4. » 2 Stühle » gelb, » »
Fäzes: feucht 106,40 g.
getrocknet 24,30 g; pro Tag 6,08 g.
Wassergehalt 82,10 g; » » 20,52 g.

Fall II, Kind O. G. 3 1/2 Monate alt.

Siehe Fig. 2 und betreffs der detaillierten Temperaturkurve Fig. 5.

Periode I.

Versuchszeit 6 Tage.
Gewicht bei Beginn der Periode 5,330 g.
» am Schluss » » 5,550 g.

Gesamte Gewichtszunahme 220 g.
Pro Tag » 37 g.

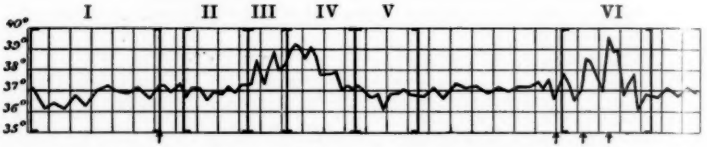
Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 5,074 ccm, pro Tag 846 ccm.

Betreffs der Zusammensetzung der Milch während dieser und der folgenden Perioden siehe Tab. 3. S. 250.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 2,989 ccm, pro Tag 498 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, etwas dünn, gelb, saure Reaktion.
2. » 2 Stühle, » » » » »
3. » 2 » gehackt, grün, » »
4. » 1 Stuhl, etwas dünn, gelb, » »
5. » 1 » » » » » »
6. » 1 » » » » » »

Fäzes: feucht 118,35 g.
getrocknet 27,0 g; pro Tag 4,5 g.
Wassergehalt 91,35 g; » » 15,22 g.



Vakzination (Kuhpockenvakzine) Vakzination (Typhusvakzine)

Fig. 5. Fall II, Kind O. G.

Periode II.

24 Stunden vor Beginn der Periode mit Kuhpockenvakzine geimpft (siehe oben).

Versuchszeit 3 Tage. Keine Reaktion an der Impfstelle.

Afebrile Temperatur (siehe Fig. 5).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,620 g.
» am Schluss » » 5,675 g.
Gesamte Gewichtszunahme 55 g.
Pro Tag » 18 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,536 ccm, pro Tag 845 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 1,405 ccm, pro Tag 468 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 2 Stühle { normal gelb, saure Reaktion. / etwas dünn, » }
2. » 0 »
3. » 2 » { normal gelb, saure Reaktion. / etwas dünn, » }

Fäzes: feucht 59 g.
getrocknet 14,45 g; pro Tag 4,8 g.
Wassergehalt 44,55 g; » » 14,85 g.

Periode III.

Versuchszeit 2 Tage.

Beginnende Papel- und Aulabildung. Initiale Temperatursteigerung (siehe Fig. 5).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,675 g.
» am Schluss » » 5,740 g.
Gesamte Gewichtszunahme 65 g.
Pro Tag » 33 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 1,691 ccm, pro Tag 846 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 896 ccm, pro Tag 448 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 2 Stühle, etwas dünn, gelb, saure Reaktion.
2. Tag 2 Stühle, etwas dünn, gelb, saure Reaktion.

Fäzes: feucht 48,10 g.
getrocknet 11,10 g; pro Tag 5,55 g.
Wassergehalt 37,0 g; » » 18,5 g.

Periode IV.

Versuchszeit 3 Tage.

Vollständig ausgebildete Vakzinepusteln mit recht starker Areabildung. Fieber (siehe Fig. 5). Während des 2. Tages ein rasch vorübergehendes Vakzinexanthem.

Gewicht bei Beginn der Periode 5,740 g.
» am Schluss » » 5,755 g.
Gesamte Gewichtszunahme 15 g.
Pro Tag » 5 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,535 ccm, pro Tag 845 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 1,416 ccm, pro Tag 472 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 1 Stuhl, gehackt, grün, saure Reaktion.
2. » 1 » » » » »
3. » 1 » etwas dünn, gelb, » »

Fäzes: feucht 91,0 g.
getrocknet 16,9 g; pro Tag 5,6 g.
Wassergehalt 74,1 g; » » 24,7 g.

Periode V.

Versuchszeit 3 Tage.

Eintrocknen der Pusteln. Verschwinden der Area. Afebrile Temperatur (siehe Fig. 5).

Gewicht bei Beginn der Periode 5,755 g.
» am Schluss » » 5,865 g.
Gesamte Gewichtszunahme 110 g.
Pro Tag » 37 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 2,549 ccm, pro Tag 850 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 1,463 ccm, pro Tag 488 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 2 Stühle, gehackt, grün, schwach saure Reaktion.
2. Tag 2 Stühle, { gehackt, grün, / etwas dünn, gelb, } { saure / Reaktion.
3. » 2 » etwas locker { gelb, / grün, } { saure / Reaktion.

Fäzes: feucht 99,80 g.
getrocknet 19,65 g; pro Tag 6,55 g.
Wassergehalt 80,15 g; » » 26,72 g.

Periode VI.

6 Tage nach Periode V, während welcher die Temperatur afebril war und das Kind ca. 135 g oder 22 g pro Tag zugenommen hatte, wurde eine intramuskuläre Injektion von 0,4 ccm Typhusvakzine (400 Millionen Bakterien) gemacht. In diesem Fall wurde eine etwas grössere Menge Vakzine genommen, da es sich mit der Dosierung in Fall I recht schwer erwiesen hatte, rasch febrile Temperatur zu erhalten. 3 Stunden nach der Injektion wurde mit der VI. Versuchsperiode begonnen. Die Pockenimpfstellen zeigten normale Narbenbildung.

Versuchszeit 4 Tage.

Während des 2. und 3. Tages Injektion von 0,6 resp. 0,5 ccm Typhusvakzine. Fieber (siehe Fig. 5).

Gewicht bei Beginn der Periode 6,000 g.
» am Schluss » » 6,080 g.
Gesamte Gewichtszunahme 80 g.
Pro Tag » 20 g.

Nahrung: Abgespritzte Brustmilch 3,393 ccm, pro Tag 848 ccm.

Urin von saurer Reaktion; Gesamtmenge 1,909 ccm, pro Tag 477 ccm.

Entleerungen: 1. Tag 3 Stühle, { 2 normal, gelb, / 1 gehackt, » } saure Reaktion.
2. » 2 » gehackt, grün, » »
3. » 2 » » » » »
4. » 3 » » » » »

Fäzes: feucht 137,05 g.
getrocknet 27,7 g; pro Tag 6,9 g.
Wassergehalt 109,35 g; » » 27,34 g.

IV. Der Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings.

Unsere gegenwärtigen Kenntnisse über den Stoffwechsel des Säuglings unter normalen, physiologischen Verhältnissen gründen sich, wie LINDBERG 1917 hervorgehoben hat, auf eine ungenügende Anzahl ausserdem meist unvollständiger Untersuchungen und sie dürften deshalb noch als unzureichend bezeichnet werden können.

Speziell für eine richtige Beurteilung des Resultates von Stoffwechseluntersuchungen unter aphysiologischen und pathologischen Zuständen ist es von grösster Wichtigkeit, eine auf sicherem Grund ruhende Auffassung über den Stoffwechsel unter normalen Verhältnissen zu haben. Darüber bestimmtes zu wissen, muss auch für eine volle Ausnützung der in den letzten Jahren immer intensiver betriebenen Studien über den Gehalt des Blutes an verschiedenen Substanzen bei verschiedenen Zuständen als sehr wertwoll betrachtet werden. In Anbetracht der ungemein grossen Wachstumsgeschwindigkeit, die das erste Lebensjahr charakterisiert, müssen die Kenntnisse über den Stoffwechsel des gesunden Säuglings verschiedene Perioden dieses Jahres umfassen.

In der Litteratur findet sich bisher nur eine Arbeit, nämlich diejenige LINDBERG's, in der Kinderklinik des hiesigen Allgemeinen Kinderheimes ausgeführt, die den Stoffwechsel eines gesunden Brustkindes, abgesehen vom Gaswechsel, zur Gänze studiert; also Fett-, Stickstoff- und Mineralstoffwechsel. Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel allein sind beim gesunden Brustkind von einigen der im folgenden genannten Forscher ausgeführt worden, entweder über gewisse Gruppen oder über sämtliche Mineralsubstanzen von grösserer Bedeutung mit Ausnahme des Eisens. Wegen der kleinen Quantitäten dieser wichtigen Mineralsubstanz, die in der Nahrung und den Exkreten des Säuglings enthalten sind, wurde die Umsetzung dieser Substanz aus praktischen Gründen gesondert studiert.

Die erwähnten, in allem nur 4, Untersuchungen, die sich

ausschliesslich auf den Mineralstoffwechsel oder wichtigere Teile desselben bei gesunden Brustkindern beziehen, findet man in den Arbeiten von Michel-Perret, Blauberg, Tobler-Noll und Birk; wobei jedoch starke Gründe dagegen sprechen, die Werte Blauberg's als Ausdruck des Mineralstoffwechsels bei einem gesunden Brustkind unter normalen Verhältnissen anzuerkennen, worüber unten mehr. Im Anschluss an die Darstellung der in vorliegender Arbeit erhaltenen Resultate betreffs Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz sollen auch die Untersuchungen angeführt werden, welche die genannten Verfasser ausgeführt haben und die Resultate, zu denen sie gelangt sind.

Aus den schon in der Einleitung auseinandergesetzten Gründen mussten meine Untersuchungen auch den Stoffwechsel beim gesunden Brustkind unter normalen Verhältnissen umfassen. Zu diesem Zwecke habe ich, wie gesagt, zwei Kinder im gleichen Alter und mit dem gleichen Körpergewicht ausgewählt, um ein soweit als möglich vergleichbares Material zu erhalten. Ich möchte hier in Kürze nochmals die Forderungen anführen, die bei Wahl der Versuchskinder aufgestellt wurden: Sie mussten ausgetragene Kinder sein, deren Geburtsgewicht innerhalb der Grenzen des Normalen lag; sie mussten bis zur Versuchsperiode ausschliesslich mit Brustmilch aufgezogen sein; sie mussten normale Gewichtszunahme gezeigt haben und von Infektionen verschont gewesen sein. Während des Versuches mussten sie Nahrung in normaler Menge erhalten haben und durften keine Zeichen dyspeptischer Störungen gezeigt haben. Nach der Versuchsperiode ist eine längere Beobachtungszeit erforderlich, während welcher keine Anzeichen von Rachitis und Konstitutionsanomalien konstatierbar sein dürfen. Aus den Versuchsprotokollen geht auch hervor, dass die fraglichen Kinder diesen Forderungen entsprachen. Zwei Umstände verdienen jedoch eine besondere Besprechung. Die zugeführte Nahrungsmenge, 900 g pro Tag im Fall I und 850 g pro Tag im Fall II, könnte im Verhältnis zum Alter und Gewicht der Kinder etwas gross scheinen, sie liegt jedoch noch völlig innerhalb

des Rahmens der physiologischen Grenzen. Die Perioden begannen in der 15. Woche. Nach Camerer und Feer (zit. nach Czerny-Keller) trinken die Kinder in der Mitte der 14. Woche im Durchschnitt etwa 850 g; bekanntlich variiert der Tagesverbrauch bei verschiedenen Kindern und bei denselben Kindern von einem Tag auf den anderen mitunter recht stark. Nach den approximativen Berechnungssätzen für den Bedarf an Nahrungszufuhr (90—100 Kalorien pro kg Körpergewicht und $^1/_7$ des Körpergewichts im zweiten Quartal) wäre die Menge der Brustmilch niedriger, max. auf ca. 760 g pro 24 Stunden zu setzen gewesen. Die Menge von 900 g im ersten Falle wurde deshalb gewählt, weil das Kind während der 15 nächstvorausgehenden Tage im Mittel je 800 g zu sich genommen hatte, wobei die Gewichtskurve eine gewisse Abflachung des Anstiegs gezeigt hatte. Dass eine so starke Vermehrung wie 100 g vorgenommen wurde, geschah auch deshalb, weil sich die Versuchsperioden über die Zeit von ca. 1 Monat erstreckten, und es galt, dem Kinde während der ganzen Zeit eine gleich grosse Menge Nahrung zuzuführen und zwar eine Menge, bei welcher das Kind aller Wahrscheinlichkeit nach an Gewicht zunehmen konnte. Die Menge im Fall II wurde aus ähnlichen Gründen gewählt, aber etwas niedriger, auf 850 g angesetzt, weil es sich gezeigt hatte, dass dieses Kind vorher bei einem relativ etwas kleineren Nahrungsquantum als das Kind Sv. E. gut zugenommen hatte.

Die im Fall II kurz nach der letzten Versuchsperiode nachgewiesene fingerspitzengrosse Nachgiebigkeit am linken Scheitelbein, die nur bei sehr starkem Druck zu konstatieren war und nach weniger als 1 Monat spontan verschwand, kann schwerlich als ein Zeichen von Rachitis gedeutet werden, da das Kind während einer langen Beobachtungszeit in der Abteilung, bis zum Alter von 14 Monaten, niemals irgend welche Anzeichen dieser Krankheit aufwies. Die Annahme, dass dieser Befund der Ausdruck einer Rachitis gewesen wäre, findet auch an den bei den Versuchen erhaltenen Werten für die CaO-Retentionen keine Stütze. — Über die Natur

dieses Palpationsbefundes, der nur bei stärkerem Druck auf den Knochen konstatierbar war, als man ihn gewöhnlich bei der Palpation von Kraniotabes ausübt, kann man sich wohl nicht mit Bestimmtheit aussprechen. Er ist allenfalls sicherlich soweit bedeutungslos, dass man das Kind als völlig gesund bezeichnen kann. Solche für sehr starken Druck etwas nachgiebige Flecken, speziell in der Nähe der Suturen, können nach den in späterer Zeit gemachten Erfahrungen nicht so selten bei klinisch völlig gesunden und rachitisfreien Kindern konstatiert werden. Sie haben allem Anschein nach oft nichts mit Rachitis zu tun.

a) Fettumsatz.

Unsere Kenntnisse über den Fettumsatz bei gesunden, natürlich ernährten Säuglingen können trotz der relativ zahlreichen Untersuchungen über diese Frage noch nicht als völlig sicher betrachtet werden. Während man in gewissen Detailfragen zu einer einheitlichen Auffassung gekommen ist, herrschen betreffs anderer beträchtlich divergierende Ansichten. Die Verschiedenheit der Auffassung wird sicherlich teilweise durch die Schwierigkeiten der Untersuchungsmethodik bedingt, teilweise durch den Umstand, dass die Schlusssätze mitunter aus Resultaten gezogen sind, die an nicht vollständig gesunden Kindern oder an solchen gewonnen wurden, die nicht die ihrem Körpergewicht und Alter richtig entsprechende Nahrungsmenge erhalten hatten.

Bei Zufuhr von Brustmilch und Milchfett in normalen Grenzen wird dieses zum grössten Teil resorbiert, in der Regel zu über 90 %, oft über 95 %. Die Fettmenge, die in den Fäzes zu finden ist, besteht zum allergrössten Teil aus nicht resorbiertem Nahrungsfett, da nach übereinstimmenden Angaben die Menge des aus dem Digestionssekret herstammenden Fettes unbedeutend ist. Knöpfelmacher hat die Menge des Fettes aus dem Digestionssekret auf 0,15 g pro 24 Stunden berechnet, eine Ziffer, die später von Freund, wenngleich aus offenbar unzutreffenden Gründen als zu hoch erklärt wurde.

Bei Erörterung der Frage, ein wie grosser Teil des Fäzesfettes aus dem Digestionssekret stamme, führt nämlich FREUND einerseits KELLER's Ziffer von 0,03 g Fett pro 24 Stunden bei einem kranken, 11-monatlichen Kinde im Hungerzustand an, andererseits MICHEL's Untersuchungen an 5—14 Tage alten Brustkindern. Auf Grund der Resultate dieser Verfasser kommt FREUND zu der späterhin, unter anderen auch von LINDBERG zitierten Auffassung, dass die totale Fettausfuhr bei gesunden Kindern ausserordentlich unbedeutend wäre und nicht einmal die Ziffer von 0,15 erreichen sollte, die KNÖPFELMACHER für die nur aus dem Digestionssekret herstammende Fettmenge angibt.

Bei Durchsicht der Arbeit MICHEL's habe ich indes gefunden, dass dieser gar nicht die Ziffern für Fettausfuhr erhalten hat, die FREUND und später LINDBERG anführen, nämlich 0,06 resp. 0,09 g Fett in den Fäzes bei täglicher Zufuhr von 12 resp. 25 g Fett. Diese Ziffern müssen aus dem Handbuch CZERNY-KELLER's geholt worden sein, Bd. I, S. 263. Infolge eines Druckfehlers oder anderer Umstände beziehen sich die dort für die Fettausfuhr durch die Fäzes angeführten Ziffern in Wirklichkeit auf die Ziffern MICHEL's für die Stickstoffausfuhr auf demselben Weg (vgl. S. 257). MICHEL's eigene Ziffern sind bei 12 resp. 25 g Fettzufuhr 0,49 resp. 0,48 g pro Tag, also ganz andere und bedeutend grössere Zahlen, die auch eine bessere Übereinstimmung mit den später erhaltenen Ziffern zeigen. Demgemäss wird auch FREUND's Einwand gegen KNÖPFELMACHER's Schätzung der Fettmenge aus den Digestionssekreten gegenstandslos. Diese Quantität ist indes wahrscheinlich so gering, dass man bei Berechnung des Fettumsatzes von ihr absehen und das mit den Fäzes ausgeführte Fett als nicht resorbiertes Milchfett betrachten kann. Die 24-stündige, bei natürlich ernährten, gesunden Säuglingen mit den Fäzes abgehende Fettmenge ist nicht so unbedeutend. Ausser den obenerwähnten Ziffern MICHEL's ist das Resultat LINDBERG's anzuführen, von im Durchschnitt 1,95 g pro 24 Stunden bei einem 2 1/2 Monate alten Kind. Gleichartige Werte haben HOLT-COURTNEY-FALES bei 3—9

Wochen alten Kindern gefunden. Wacker und Beck fanden durch Untersuchungen frischer Fäzes nach ihrer eigenen Methode bei einem gesunden, 15—18 Tage alten Brustkind 1,78 g und bei einem anderen, 47—49 Tage alten Kind durchschnittlich 2,55 g Fett, als Trioleinglyzerid berechnet.

Der Perzentgehalt von Fett in den Fäzes, nach der Menge Trockensubstanz berechnet, ist äusserst variierend, von ca. 12 % bis hinauf zu 41 %, ja unter gewissen Umständen noch höher, 58 % (Holt-Courtney-Fales). Nach diesen Verfassern haben gerade die »normalen» homogenen Fäzes von Salben- oder Pastenkonsistenz den höchsten relativen Fettgehalt.

Betreffs der Verteilung des Fäzesfettes auf die verschiedenen Komponenten, Neutralfett, Fettsäuren und Seifen ist man keineswegs einig, speziell gilt dies dem Grad der Fettspaltung oder mit anderen Worten der Menge des Neutralfetts in den Fäzes, sowie dem Verhältnis zwischen den freien und gebundenen Fettsäuren. Gegenüber der Auffassung Raczynski's, dass der Hauptteil des unresorbierten Fetts aus Neutralfett besteht — er fand nämlich 14—20 % Neutralfett, 0,75—2 % freie Fettsäuren und 2—4 % Seifen in der Gesamttrockensubstanz der Fäzes — weist Freund auf die sogar bei kranken Kindern nachgewiesene gute Fettspaltung hin (Keller, Hecht). Lindberg, dessen Untersuchung an einem einwandsfrei gesunden Kind gemacht wurde, mit Zufuhr von Brustmilch in gewöhnlicher Menge und Zusammensetzung, fand seinerseits wohl einen hohen Wert für Neutralfett, aber doch einen geringeren, als für die freien Fettsäuren; 39, bezw. 58 % des gesamten Fäzesfettes (siehe Tab. I). Lindberg findet also eine relativ schlechte Fettspaltung; dessen ungeachtet werden 93 % des zugeführten Fettes resorbiert, was der Behauptung Freund's widerspricht, dass schlechte Fettspaltung von verschlechterter Resorption gefolgt sein sollte. Von den Fettsäuren findet Lindberg den überwiegenden Teil als freie; Fettsäuren, die an alkalische Erden als Seifen gebunden sind, machen nur 2 % des Fäzesfettes aus. Diese Ziffer ist, wie später noch erörtert werden soll, ungewöhnlich niedrig. Klotz

fand bei einem Kind in Rekonvaleszenz nach akuter alimentärer Intoxikation 9 % Seifen. — Für die freien, s. g. niederen Fettsäuren, führt LINDBERG in diesem Zusammenhang sehr niedrige Werte an, 0,51 %. Diese niedrigen Fettsäuren stehen nach der jetzigen Ansicht bekanntlich in keinem direkteren Zusammenhang mit dem Fettumsatz, sondern stammen von Kohlehydraten und ev. von Eiweiss. Da sie ausserdem mit der MÜLLER-BRUGSCHEN Methode, die von LINDBERG und Verf. angewendet wurde, nicht mit Sicherheit bestimmbar sind, so werden sie hier ausser Betracht gelassen. Das Vorkommen von niederen freien Fettsäuren im Darm unter normalen Umständen wird ausserdem in der letzten Zeit von WACKER und BECK bestritten, die hervorheben, dass diese Säuren (Essig-, Butter- und Ameisensäure) infolge ihres stärker sauren Charakters bei ihrer Bildung die Kalkseifen unter Bildung von Kalksalzen der niederen Säuren und Freimachung der hochmolekularen Fettsäuren zerlegen. Nach EDELSTEIN-VON CSONKA sollen sich indes derartige freie Säuren im normalen Brustmilchstuhl vorfinden. Diese Frage muss man also gleichfalls noch als ungelöst betrachten.

In ihrer umfangreichen Untersuchung über den Fettumsatz bei Kindern sind HOLT-COURTNEY-FALES für das natürlich ernährte Kind zu einem Resultat gekommen, das von dem der oben erwähnten Verfasser recht beträchtlich abwich. Speziell gilt dies von der perzentuellen Menge der Seifen in den Fäzes, indem sie als Mittelzahl ihrer Analysen an einer grossen Menge von Kindern 43 % Seifen, 37 % freie Fettsäuren und 20 % Neutralfett fanden. Bei den am meisten »normalen» Bruststühlen (homogen, pastös, gelb) war die Seifenmenge noch grösser, im Mittel nicht kleiner als 58 %. Mit Hinsicht auf die Möglichkeit von Veränderungen in dem Verhältnis zwischen den freien Fettsäuren und Seifen während der Präparierung und Trocknung der Fäzes, worauf FOLIN und WENTWORTH hingewiesen hatten, haben die obenerwähnten drei Verfasser vergleichende Analysen über die verschiedenen Fettkomponenten in den Fäzes im frischen und im getrockneten Zustand gemacht. Auf Grund derselben kommen sie zu der

Ansicht, dass die Eintrocknungsprozedur eine Vermehrung der Seifen um ca. 10 % auf Kosten der freien Fettsäuren hervorruft, während die Menge des Neutralfetts nicht verändert wird. Mit Berücksichtigung dieses Umstandes würden die korrigierten Perzentzahlen für die Fettkomponenten in den Fäzes des gesunden, natürlich ernährten Säuglings sich nach ihnen folgendermassen gestalten: Neutralfett 20 %, freie Fettsäuren 47 % und Seifen 33 %. Also sicherlich vorwiegend freie Fettsäuren, wie es andere Forscher annehmen, ausserdem aber eine bedeutend grössere relative Menge von Seifen. Gegen diese Untersuchungen Holt-Courtney-Fales wäre aber meiner Meinung nach verschiedenes einzuwenden. Die sehr kurzgefassten Bemerkungen ihrer Publikation über die untersuchten Kinder erlauben es dem Leser nicht, sich ein eigenes Urteil über den Gesundheitszustand derselben zu bilden, und kaum mehr über ihre Ernährung in quantitativer Beziehung. Dem makroskopischen Aussehen der Stühle scheint bei der Auswahl der Versuchskinder eine etwas zu dominierende Bedeutung zugemessen zu sein. Als Basis für die oben angeführten Mittelzahlen sind 44 Beobachtungen angegeben. Davon wird bei 6 Fällen bemerkt, dass sich die Kinder nicht in gutem Zustand befanden, langsam oder gar nicht zunahmen. Ferner findet sich keine Angabe darüber, auf welche Weise Milchproben für die Fettanalysen erhalten wurden. Allem Anschein nach scheinen gewisse Kinder keine ihrem Alter entsprechende Fettzufuhr gehabt zu haben, indem beispielsweise ein 3—3 ½ Wochen altes Kind nicht weniger als 38—42 g Fett pro Tag bekam, während ein 4 Monate altes Kind nur 11 g pro Tag erhielt.

Die Resultate meiner eigenen Untersuchungen gehen aus der Tab. I hervor, in welche auch die Ziffern, die Lindberg erhalten hatte, mitaufgenommen sind (Mittelzahlen aus 2 Normalperioden von je 3 mal 24 Stunden mit einem 24-stündigen Intervall zwischen den Perioden). Diese Vergleichsziffern sind von grossem Wert, da sie sowohl hinsichtlich der Angaben über das Versuchskind als in bezug auf Detailanalysen die einzigen von dieser Vollständigkeit sind, die meines

Wissens in der Litteratur vorliegen. Ausserdem ist die Untersuchungsmethodik die gleiche, die ich angewendet habe. — Die täglich zugeführte Fettmenge ist in meinen beiden eigenen Fällen recht nahe übereinstimmend. Sie beträgt im Fall I 35,3 g und im Fall II 31,3 g pro 24 Stunden. LINDBERG's Kind, das 1 Monat jünger war, erhielt ca. 29,3 g pro 24 Stunden. Nach den von MOLL und GREGOR ausgeführten Untersuchungen über die tägliche Fettkonsumtion bei gesunden Kindern im 1.—4. Monat variiert dieselbe offenbar stark, teils von Tag zu Tag, teils bei verschiedenen Kindern desselben Alters, weshalb es unmöglich sein dürfte, bestimmtere Grenzen dafür anzusetzen, was als normale Fettzufuhr im Einzelfalle betrachtet werden soll. Betreffs der Fettkonsumtion für Kinder im 4. Lebensmonat, dem Alter der hier besprochenen Versuchskinder, liegen bloss Angaben betreffs eines einzigen Kindes vor, mit einem Minimum von 31,5 g und einem Maximum von 61,0 g. Im Vergleich mit diesen Ziffern würde also die Fettzufuhr in meinen Fällen relativ niedrig sein; dass sie indes nicht zu gering war, geht mit grosser Deutlichkeit aus der starken Gewichtszunahme hervor.

Die Fettresorption war sehr gut, in beiden Fällen 97 %. Das nicht resorbierte Fett beträgt 21 resp. 18 % der Trockensubstanz der Fäzes. Die 24-stündige Fettmenge in den Fäzes war 1,2 resp. 0,8 g. Quantitäten, die (ebenso wie die von den früher genannten Untersuchern angegebenen) beträchtlich die Menge übersteigen, die man früher nach FREUND für die beim gesunden Brustkind als normale gehalten hatte. Was das nicht resorbierte Fett betrifft, so enthielt es einen hohen Perzentsatz von Neutralfett, 35,5 resp. 37,6 %, was mit der Zahl LINDBERG's, 39,4 %, gut übereinstimmt. Trotz dieser relativ grossen Menge Neutralfett ist die Fettresorption in beiden Fällen sehr gut, 97 %. Das Fett findet sich zum grössten Teil in Form freier Fettsäuren, 56,0 resp. 44,7 %, davon nur ein verschwindender Teil niedere, als Buttersäure berechnete Fettsäuren, 0,10 resp. 0,21 %. Auch diese Resultate stimmen sehr gut mit den Ziffern LINDBERG's. Die Menge gebundener Fettsäuren (Seifen) ist in den Fällen I und II, wie der Vergleich zeigt,

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 1.

Fett-Stoffwechsel (Auf 6 Tage berechnet).

Autor		Zufuhr	Resorption (absolute Zahl)	Resorption (Prozent der Zufuhr)	Fettverteilung im Kot.											
					Gesamtfett	Neutralfett	Neutralfett + freie Fettsäuren	Freie Fettsäuren		Gebundene Fettsäuren (Seifen)	Gesamtfett (Prozent des Kotes)	Neutralfett (Proz. des Gesamtfettes)	Neutralfett + freie Fettsäuren (Proz. des Gesamtfettes)	Freie Fettsäuren		Gebundene Fettsäuren (Proz. des Gesamtfettes)
								höhere	niedere					höhere (Prozent des Gesamtfettes)	niedere (Prozent des Gesamtfettes)	
Verfasser	Sv. E	211,77	204,58	97	7,190	2,553	6,579	4,019	0,007	0,611	21	35,50	91,50	55,90	0,10	8,50
	O. G.	187,61	182,83	97	4,781	1,797	3,935	2,128	0,010	0,846	18	37,59	82,31	44,51	0,21	17,69
Lindberg I+II		176,05	164,34	93	11,71	4,61	11,49	6,82	0,06	0,22	36	39,37	98,12	58,24	0,51	1,88

recht ungleich, 8,5 bezw. 17,7 %; diese Werte sind bedeutend höher als in dem Fall LINDBERG's, 1,9 %. UFFELMANN fand bei Brustkindern Seifen in der Menge von ung. 1 % der Fäzestrockensubstanz, RACZYNSKI, wie oben erwähnt, 2—4 %. Werden die eigenen und die Werte LINDBERG's auf die Menge Trockensubstanz umgerechnet, so erhält man im Fall I 1,8 %, im Fall II 3,1 % und in dem Fall LINDBERG's 0,67 %. WACKER und BECK erhielten bei ihren oben referierten Untersuchungen im Durchschnitt 3,5 resp. 2,3 % der Quantität Trockenfäzes als unlösliche Seifen. Bei dieser Berechnungsweise fallen die bei meinen Fällen gefundenen Seifenwerte innerhalb der von anderen erhaltenen Grenzwerte, wenn man von den hohen Seifenwerten absieht, welche die obenerwähnten amerikanischen Verfasser in den Entleerungen von einem gewissen Aussehen gefunden haben. Die Zahlen, welche LINDBERG für Seifen erhielt, dürften als ungewöhnlich niedrig anzusehen sein.

Das Resultat der Untersuchung über den Fettumsatz in meinen Fällen hat also im ganzen grossen die früher gewonnenen Resultate bestätigt, indem die Fettresorption sehr gut befunden wurde, 97 %, und das unresorbierte Fett als zum überwiegenden Teil aus freien höheren Fettsäuren bestehend, während der restliche Teil aus Neutralfett und unlöslichen Seifen gebildet wird. Nach den eigenen und den oben referierten Resultaten der Untersuchungen an gesunden, natürlich ernährten Kindern zu urteilen, scheint bei ständigem Überwiegen der freien Fettsäuren eine recht grosse Variationsbreite betreffs der Perzentzahlen der verschiedenen Fettkomponenten möglich zu sein.

b) Stickstoffumsatz.

In der Tab. 2, welche den Stickstoffumsatz bei gesunden, natürlich ernährten Kindern veranschaulicht, finden sich neben eigenen Resultaten auch Angaben von solchen Verfassern, deren Methodik als einwandsfrei angesehen werden kann; wie man sieht, eine sehr geringe Anzahl. Die untersuchten Kinder standen, wie ersichtlich, in einem Alter von 1—5 Tagen bis zu 3,5 Monaten. Ausser den in die Tabelle aufgenommenen

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 2.

N-Stoffwechsel (Auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention		Versuchsdauer.
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%	
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	—44	0,577	0,282	0,105	0,387	0,472	82	0,190	33	5
Benjamin-Swet		1,5 Monate	3715	12	1,345	0,564	0,139	0,703	1,206	90	0,642	48	6
Peiser, Gl.		2 Monate	3810	36	0,998	0,377	0,177	0,554	0,816	82	0,439	44	5
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	1,146	0,464	0,132	0,596	1,014	88	0,550	49	6
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	1,255	0,509	0,261	0,770	0,994	79	0,485	39	6
Michel-Perret		3 Monate	4755	19	1,675	0,714	0,176	0,890	1,499	90	0,785	47	3
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	1,393	0,675	0,184	0,859	1,209	87	0,534	38	6
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	1,456	0,697	0,195	0,892	1,261	87	0,564	39	6

existiert noch eine gar nicht unbedeutende Anzahl anderer Untersuchungen über den Stickstoffumsatz, deren Resultate oft zitiert werden. Da sich aber schwerwiegende Einwendungen in verschiedener Hinsicht gegen dieselben erheben lassen, wurden sie hier nicht zur Diskussion aufgenommen. Darunter finden sich die Untersuchungen MICHEL's an 4—11 Tage alten Kindern. Die Milchanalysen sind hier an Stichproben abgespritzter Milch gemacht; ferner haben die Kinder für ihr Alter und Körpergewicht ungewöhnlich hohe Nahrungsmengen erhalten, und schliesslich sind die aufgesammelten Urinquantitäten so klein, dass offenbar, wie CZERNY-KELLER hervorheben, entweder nicht der ganze Urin aufgesammelt wurde, oder die Kinder nicht gesund waren. — Gegen die Untersuchungen LANGSTEIN-NIEMANN's an 3 gesunden Kindern im ung. gleichen Alter von höchstens 2 Wochen lassen sich zwei Einwendungen machen, von welchen die Verfasser selbst die eine erwähnen, nämlich die, dass die Kinder fertige Milch und nicht die ihrem Alter entsprechende Nahrung, die bedeutend eiweissreichere Kolostrummilch erhalten hatten. Der zweite Einwand wäre der, dass die zugeführte Milchmenge recht gering zu sein scheint. Im Fall I am 8. Tage 280 g, am 14. Tage 350 g — 82 Kalorien pro kg Körpergewicht; im Fall II am 10. Tage 350 g — 67 Kalorien pro kg Körpergewicht; im Fall III am 10. Tage 300 g — 79 Kalorien pro kg Körpergewicht. Diese Milchmengen sind im allgemeinen wesentlich geringer als die von verschiedenen Verfassern angegebenen Mittelzahlen für die Milchkonsumtion bei normalen Kindern während der ersten zwei Wochen, welche Zahlen in v. PFAUNDLER's »Physiologie des Neugeborenen» zusammengestellt sind. Darnach zu urteilen liegen die Mittelzahlen für die Nahrungsaufnahme bereits am Ende der ersten Woche in der Regel über 400 g, in gewissen Fällen nicht unbedeutend über dieser Ziffer. So führt FEER als Mittelzahl am 7. Tage eine Milchmenge von 552 g an. Allerdings ist die Nahrungsaufnahme während dieser beiden ersten Wochen bei gesunden Brustkindern bekanntlich teils individuell äusserst wechselnd, teils bei ein und demselben Kind

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

von Tag zu Tag sehr ungleich; ein Verhalten, das den Wert der gewöhnlichen Kalorienberechnungen für dieses Alter vermindert. Aber mit Hinsicht auf die oben gemachten Einwendungen dürfte das Resultat der Versuche über den Stickstoffumsatz bei diesen Kindern kaum ein völlig zuverlässiges Bild darüber geben, wie die Verhältnisse bei gesunden, natürlich genährten Kindern dieser Altersperiode im Durchschnitt liegen.

Die Untersuchungen KELLER's an zwei gesunden Brustkindern sind mit dem Mangel an exakten Milchanalysen behaftet. RUBNER-HEUBNER's Resultat bei der Untersuchung eines 2 Monate alten Brustkindes wurde ausgeschlossen, weil die Nahrungszufuhr hier abnorm niedrig war, so dass man annehmen kann, dass ein gewisser Grad von Unterernährung vorgelegen hat. Die letzteren Untersucher sind übrigens die einzigen, die versucht haben, sich eine Auffassung über die Stickstoffmenge zu bilden, die mit dem Schweiss durch die Haut abgesondert wird. Sie fanden, dass bei diesem Kind auf die erwähnte Weise 0,039 g N pro 24 Stunden ausgeschieden wurden. Darnach zu schliessen, ist also die Stickstoffausfuhr auf diesem Weg so gering, dass sie bei Beurteilung der Stickstoffbilanzen ausser Rechnung gelassen werden kann.

Die in Tab. 2 aufgenommenen Untersuchungen nachgenannter Autoren sind, wie gesagt, an gesunden Kindern mit einer nach der Ansicht des Verfs. einwandsfreien Methodik ausgeführt. Die Analysenresultate stammen von mindestens dreitägigen Beobachtungsperioden. Allerdings lässt sich gegen die Untersuchungen BIRK's an Neugeborenen einwenden, dass die Milchanalysen nicht an der Milchmischung selbst, die dem Kind gereicht wurde, ausgeführt worden sind; also fast derselbe Einwand, der oben gegen die Untersuchungen KELLER's erhoben wurde. Während aber KELLER die Milch durch Stichproben vor und nach den Mahlzeiten der Kinder analysierte, nahm BIRK abgemolkene Milch von der einen Brust zur Analyse, während das Kind gleichzeitig an der anderen Brust lag. Kontrolluntersuchungen zeigten bedeutungslose

Differenzen betreffs des Stickstoffgehalts zwischen der Milch der einen und der anderen Brust. Die von Birk angewendete dürfte allem Anschein nach vor der ersterwähnten Methode entschiedene Vorteile haben, insofern als sein Verfahren es ermöglicht, eine Milchprobe zu erhalten, die in ihrer Zusammensetzung der Milch, welche dem Kind gereicht wird, möglichst nahekommt. Birk untersuchte 3 Neugeborene; es sind jedoch nur die Resultate von einem dieser Kinder mitaufgenommen, nämlich von jenem, das Kolostrummilch in hinreichender Menge erhielt. Dieser Säugling hatte ein Geburtsgewicht von 3,980 g und die Untersuchungsperiode umfasste die ersten 5 Tage, während welcher das Kind 220 g abnahm. Es wurde durch 3 Monate in Beobachtung gehalten, und die Gewichtszunahme betrug in dieser Zeit im Mittel 20 g pro Tag.

Das von Benjamin-Swet untersuchte Kind hatte ein Geburtsgewicht von 3,150 g und erhielt vom Anfang an abgespritzte Brustmilch. Es zeigte gute Gewichtszunahme und wurde etwas über 2 Monate alt auf Allaitement mixte gesetzt. Für das Alter von ca. 5 Wochen an sind die Stickstoffbilanzen in dieser Arbeit Tag für Tag aufgestellt. Für das Alter von 1,5 Monaten wurden die Werte des Stickstoffumsatzes 6 aufeinanderfolgender Tage von mir summiert, worauf die Mittelzahl pro Tag in die Tabelle eingesetzt wurde, um Vergleichsziffern für diese Altersperiode zu bekommen.

Peiser's Untersuchungen umfassen 4 Kinder, von welchen jedoch 2 latent rachitisch waren und eines, das Kind Band, Anzeichen einer kongenitalen Syphilis aufwies. Es bleibt also das Kind Gl. übrig, das alle Merkmale einer normalen Entwicklung zeigte und das sowohl vor als während der Versuchszeit mit Brustmilch ernährt wurde. Das Kind war damals 2 Monate alt.

Ein Alter von 2,5 Monaten hatte das von Tobler-Noll untersuchte Kind. Sein Geburtsgewicht war 3,000 g. Vom Anfang an mit Brustmilch ernährt, entwickelte sich das Kind gut, bis es zu Ende des 2. Monats nach einer Modifikation der dargereichten Brustmilch eine Dyspepsie bekam. Bei Beginn der Untersuchungsperiode hatte es indes seit 3 Wochen

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

alle Zeichen der Gesundheit und guten Entwicklung aufgewiesen und die Verfasser bezeichnen es »als ein gesundes, wenn auch möglicherweise in der Entwicklung etwas rückständiges Kind».

Im selben Alter von 2,5 Monaten stand das von LINDBERG untersuchte, bereits mehrfach erwähnte Kind. Dasselbe wog bei der Geburt 3,000 g und wurde mit Brustmilch aufgezogen. Es war die ganze Zeit bis zum Versuch bei vollem Wohlsein und nahm im Durchschnitt 18 g pro Tag zu. Die in der Tabelle wiedergegebenen Ziffern sind Mittelwerte der Zahlen, die in zwei Normalperioden von je 3 Tagen mit einem eintägigen Intervall zwischen den Perioden erhalten wurden. Während dieser Zeit bekam das Kind im Durchschnitt 729 g Milch pro Tag. Abgesehen von einer gewöhnlichen Infektion in den obersten Luftwegen eine Zeit nach dem Versuchsabschluss entwickelte sich das Kind normal und war bei der Entlassung, 9 Monate alt, frei von Rachitis.

MICHEL und PERRET untersuchten bei einem dreimonatlichen Kind sowohl den Stickstoff als wesentliche Teile des Mineralumsatzes. Das Kind wog bei der Geburt 3,040 g, wurde bei der Brust aufgezogen und entwickelte sich normal. Zur Zeit der Versuchsperiode, die 3 Tage dauerte, wog das Kind in einem Alter von 3 Monaten 4,725 g. Bei Ende des Versuchs wog es 4,781 g und hatte also 56 g oder im Durchschnitt 19 g pro Tag zugenommen, nicht 29 g, wie im allgemeinen angegeben wird, wenn die Resultate MICHEL-PERRET's referiert werden. Das Kind erhielt 910 g abgespritzte Brustmilch pro Tag und war also recht reichlich ernährt.

In Tabelle 2 findet sich eine Kolonne für Stickstoffresorption, teils in absoluten Zahlen, teils in % der Zufuhr ausgedrückt. Bekanntlich stammt der in den Fäzes nachweisbare Stickstoff zum wesentlichen Teil aus den Digestionssekreten, so dass man in diesem Zusammenhang nur mit ausdrücklichem Vorbehalt mit dem Begriff Stickstoffresorption arbeiten darf. Wie v. PFAUNDLER hervorhebt, sind diese Resorptionswerte (der Ausdruck für die von ihm so genannte »scheinbare Resorption») mangels exakter solcher Ziffern doch

von Wert als Minimalzahlen für die wirkliche Resorption. Diese Resorptionszahlen wurden zum Vergleich mit den in den folgenden »pathologischen» Perioden erhaltenen Werten in diese Tabelle mitaufgenommen. Eventuelle grössere Variationen in diesen Resorptionszahlen würden vielleicht gewisse Andeutungen über geänderte Resorptions- ev. Sekretionsverhältnisse im Darm während der fraglichen pathologischen Zustände geben können.

Betreffs des Stickstoffumsatzes bei den vom Verf. untersuchten Kindern zeigen die gefundenen Werte untereinander sehr gute Übereinstimmung. 1,393 resp. 1,456 g Stickstoff wurden pro Tag mit der Milch zugeführt. Von dem ausgeführten Stickstoff wurden 0,675 resp. 0,697 g im Urin und 0,184 resp. 0,195 g in den Fäzes gefunden. Die Retention wird also nach der gewöhnlichen Berechnungsweise 0,534 bezw. 0,564 g oder 38 bezw. 39 % der zugeführten Menge.

Wie aus obigem hervorgeht, nimmt die Tabelle 2 also Resultate auf, die an Kindern in einer Altersperiode von einigen Tagen bis zu einem Alter von 3,5 Monaten gewonnen wurden. Orgler hebt hervor, dass die pro kg Körpergewicht retenierte Stickstoffmenge, ebenso wie die Perzentzahl des von der eingeführten Menge retenierten Stickstoffs, in den ersten 14 Tagen am grössten sein und dann mit steigendem Alter abnehmen sollte. »Ein Spezialfall des allgemein bekannten Wachstumsgesetzes, dass mit zunehmendem Alter des Kindes der Ansatz überhaupt allmählich kleiner wird». Zu diesem Schlussatz betreffs der Abhängigkeit der Stickstoffretention vom Alter des Kindes gelangt er unter Benützung der Mehrzahl jener Untersuchungen, gegen deren Exaktheit oben Einwendungen erhoben wurden, spez. der Resultate Michel's. Bei seinen oben besprochenen Untersuchungen an Neugeborenen fand Michel Stickstoffretentionen von über 1 g pro 24 Stunden, was, wie oben hervorgehoben, wahrscheinlich auf zu geringen Urinstickstoffwerten beruhte. Auf Grundlage der erwähnten Tabelle, also für die Altersgruppe von 1 ½ bis 3 ½ Monaten, ist der Schluss auf ein solches Verhalten der Stickstoffretention offenbar nicht gerechtfertigt.

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Die Annahme, dass sich im ersten Lebensmonate eine gesteigerte Stickstoffretention pro kg Körpergewicht und grösseren Retentionsperzente vorfinden sollten, muss also als unbegründet betrachtet werden. Birk's — soviel ich weiss, die einzige — Untersuchung eines Neugeborenen, der Kolostralmilch erhielt, stützt diese Annahme Orgler's betreffs der Retention in keiner Weise. Dieselbe war hier 0,190 g oder 33 % des zugeführten Stickstoffs. Im Vergleich zu dem Ergebnis bei den aphysiologisch ernährten Neugeborenen in der Arbeit Langstein-Niemann's ist es ungemein interessant zu sehen, wie die Zufuhr der bedeutend eiweissreicheren Kolostralmilch im Fall Birk's trotz der initialen Gewichtsabnahme vom Anfang an positive Stickstoffbilanzen gibt, und wie sich in seinem Fall II die Stickstoffbilanzen trotz unzureichender Zufuhr von Kolostralmilch positiv erhalten

Abgesehen von der Untersuchung Birk's an Neugeborenen sind, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, meine Resultate mit den übrigen Resultaten in guter Übereinstimmung. Die Menge retenierten Stickstoffs pro 24 Stunden wechselt zwischen 0,41 und 0,79 g und beträgt 38—49 % des zugeführten Stickstoffs.

c) Mineralumsatz.

In die ausserordentlich grosse Bedeutung der Mineralsubstanzen für den lebenden Organismus hat man erst durch die Forschungen der letzten Dezennien einen tieferen Einblick gewonnen. Es hat sich gezeigt, dass diese Substanzen bei allen Lebensfunktionen sowohl unter normalen als unter abnormen Verhältnissen in verschiedener Hinsicht eine beträchtliche Rolle spielen. Das geht aus den zusammenfassenden Darstellungen, z. B. aus der von Albu-Neuberg oder von Wendt u. a. in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie zur Genüge hervor. Die dominierende Bedeutung der fraglichen Stoffe für das Wachstum und in bezug auf die Entstehung gewisser Krankheiten, vor allem der Rachitis und Spasmophilie hat, was den Säugling betrifft, zu einer relativ grossen Menge von Untersuchungen über den Mineralumsatz geführt. Diese Untersuchungen sind indes zum grössten Teile an künstlich

ernährten, meist an in einer oder der anderen Hinsicht kranken Kindern vorgenommen worden und haben in der Regel nur eine Mineralsubstanz oder zwei umfasst. Wie bei so vielen anderen Fragen ist es auch hier auffallend, wie unsere Kenntnisse über die physiologischen Verhältnisse auf Untersuchungen von unzureichender Zahl und unvollständiger Art ruhen, wodurch die Beurteilung der vorliegenden, ziemlich zahlreichen Untersuchungen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen natürlich mehr weniger leiden muss.

Unser Wissen über den Mineralumsatz beim natürlich ernährten, gesunden Säugling gründet sich, wie einleitungsweise kurz erwähnt wurde, auf eine bemerkenswert kleine Anzahl von Untersuchungen. Von solchen, welche die meisten wichtigeren Mineralsubstanzen umfassen, liegen in der Litteratur, soweit es mir bekannt ist, nur diejenigen von Michel-Perret, Tobler-Noll, Birk und Lindberg vor. Über die Versuchskinder aller dieser Verfasser war bei der Besprechung des Stickstoffumsatzes die Rede. In der folgenden Darstellung der gefundenen Resultate über den Mineralumsatz fehlen einige Untersuchungen, die sich sonst in diesem Zusammenhang referiert finden, nämlich jene von Blauberg und Klotz. Der Grund dafür ist, dass, wie früher erwähnt, nur solche Resultate zur Diskussion aufgenommen werden sollten, die an Kindern gewonnen worden, welche, soweit nachweisbar, völlig gesund und mit ihrem Alter entsprechenden Mengen Brustmilch ernährt waren. Damit wurde erstrebt, ein möglichst exaktes und verlässliches Bild des Stoffwechsels unter physiologischen Verhältnissen zu erhalten. — Blauberg untersuchte ein Kind, das 5 Monate alt war und 6,740 g wog. Dieses Kind erhielt eine im Verhältnis zu seinem Alter und seinem Gewicht offenbar zu kleine Milchmenge, 671 g pro Tag, was sich auch einerseits in einer unzureichenden Gewichtszunahme, 10 g pro Tag, und andererseits in niederen Ziffern für die Mineralzufuhr ausdrückte. Speziell gilt dies vom Natrium und Chlor. Die Zufuhr an diesen Substanzen ist absolut genommen vielmals geringer als diejenige, die man für Kinder von bloss 2,5 Monaten findet; ebenso ist die

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Kalziumzufuhr, wie HAMILTON betont, in Hinsicht auf das Alter des Kindes zu gering. Prinzipiell gleiche Einwendungen sind auch gegen die Untersuchungen von KLOTZ zu machen. Das betreffende Kind wurde in der Rekonvaleszenz nach einer alimentären Intoxikation untersucht und kann kaum als gesund betrachtet werden. Es wog im Alter von 2,5 Monaten 3,420 g. Während der Versuchsperiode erhielt es nur 468 g Milch pro Tag und wies eine Gewichtszunahme von bloss 3,3 g pro Tag auf. Durch das Angeführte dürfte die Ausschliessung dieser Untersuchungen vollauf motiviert sein.

Von Untersuchungsresultaten über einzelne Mineralsubstanzen werden in die Tabelle über die CaO-Bilanzen diejenigen PEISER's und SCHABAD's mitaufgenommen. Das von PEISER untersuchte Kind Gl. ist bei Besprechung des N-Umsatzes bereits erwähnt (S. 243). Das Kind SCHABAD's war ca. 4 Monate alt, und hatte ein für sein Alter hohes Gewicht 7,700 g. Es erhielt während der Versuchsperiode 880 g Milch pro Tag und nahm im Durchschnitt 13 g pro Tag zu. Vorher war es seit der Geburt mit Brustmilch ernährt worden. Eine leichte Dyspepsie, derentwegen das Kind auf die Klinik gebracht worden war, hatte eine sehr kurze Dauer und zur Zeit des Versuchs fanden sich keine Zeichen von Dyspepsie oder Rachitis. Sonstige Angaben von Wert werden über das Kind nicht gegeben. Ferner werden die schon in der Arbeit HAMILTON's mitgeteilten Angaben betreffs des Kalzium- und Phosphorumsatzes aus einer noch nicht publizierten Untersuchung von MUHL angeführt, die ihre Untersuchungen an 2 völlig gesunden, natürlich ernährten Kindern auf derselben Klinik wie Verfasser ausgeführt hat.

Über die Mineralbilanzen werden sonst keine Ziffern aus denjenigen, sonst nicht wenigen Arbeiten referiert, in welchen aber nähere Angaben fehlen, die ein objektives Urteil über den Gesundheitszustand der Kinder erlauben würden.

Bei Berechnung der Bilanzen der verschiedenen Mineralsubstanzen macht sich die Schwierigkeit geltend, dass man sich zur Beurteilung der Resultate noch weniger als bezüglich des Stickstoffumsatzes eine Vorstellung von der wirk-

lichen Resorption der zugeführten Substanzen bilden kann. Für mehrere Mineralstoffe, spez. Kalzium, Magnesium und Phosphor, vielleicht auch für andere stellt der Dickdarm den normalen Ausscheidungsapparat dar, weshalb die in den Fäzes gefundene Menge teils die aus dem intermediären Stoffwechsel durch den Darm ausgesonderten Mineralsubstanzen teils nichtresorbierte enthält, welche Komponenten sich natürlich nicht trennen lassen. Infolge des unter normalen Verhältnissen grossen Resorptionsvermögens des Darmkanals für lösliche Mineralstoffe ist man indes nach Tobler zu der Annahme berechtigt, dass eine Vermehrung des Mineralgehalts in den Fäzes vorzugsweise durch eine gesteigerte Sekretion dieser Substanzen, nicht durch mangelhafte Resorption bedingt sei. Im folgenden sind indes aus denselben Gründen, die früher bei Erwägung derselben Frage in bezug auf den Stickstoffumsatz angeführt wurden, Ziffern für die Resorption mitgeteilt, und zwar absolute und perzentuelle im Verhältnis zu der Menge der zugeführten Substanz.

Vor Erörterung der Resultate des Mineralstoffwechsels dürfte es zweckmässig sein, die Resultate der Milchanalysen vorzulegen. Die Brustmilch stammte, wie oben hervorgehoben, in beiden Fällen von mehreren Ammen, die sich in verschiedenen Laktationsmonaten befanden aber in keinem Falle im ersten Monate nach dem Partus. Die Milch wurde durch manuelle Abspritzung zu verschiedenen Tageszeiten erhalten, weshalb man annehmen kann, dass sie in ihrer Zusammensetzung den Durchschnittswert einer Milch repräsentiert, wie sie unter normalen Umständen Kindern vom Alter der Versuchskinder geboten wird. Die Resultate der Milchanalysen in sämtlichen Perioden gehen aus Tab. 3 hervor. Wie man sieht, stimmen die erhaltenen Werte sowohl bei dem einzelnen Versuchskind in den verschiedenen Perioden als bei den beiden Versuchskindern untereinander gut überein. Gewisse Niveauverschiedenheiten in der Menge der verschiedenen Bestandteile sind beim Vergleich der Milchmischungen, welche die beiden Kinder erhielten, immerhin merkbar. Die Milch, welche dem Fall I, Kind Sv. E. gereicht wurde, zeigt bei

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 3.

Chemische Zusammensetzung der Milch.

1000 Teile Milch enthalten	Fall I Sv. E.						Fall II O. G.					
	P. I	P. II	P. III	P. IV	P. V	P. VI	P. I	P. II	P. III	P. IV	P. V	P. VI
N	1,556	1,582	1,652	1,551	1,561	1,505	1,722	1,694	1,708	1,687	1,764	1,848
Fett	39,4	39,0	36,9	44,6	43,5	49,8	37,0	38,5	37,8	35,8	33,3	33,3
Gesamtasche	2,220	2,385	2,199	2,355	2,290	2,375	2,311	2,175	2,180	2,238	2,138	2,296
P_2O_5	0,401	0,358	0,363	0,376	0,391	0,393	0,393	0,393	0,375	0,383	0,411	0,439
Cl	0,298	0,317	0,313	0,299	0,313	0,315	0,297	0,295	0,299	0,297	0,297	0,301
CaO	0,381	0,380	0,380	0,380	0,388	0,384	0,388	0,384	0,386	0,392	0,400	0,396
MgO	0,082	0,088	0,085	0,091	0,086	0,082	0,078	0,077	0,078	0,075	0,077	0,078
K_2O	0,639	0,591	0,580	0,559	0,587	0,628	0,690	0,675	0,655	0,708	0,690	0,669
Na_2O	0,221	0,168	0,230	0,180	0,200	0,186	0,149	0,188	0,175	0,153	0,199	0,212

guter Übereinstimmung der verschiedenen Perioden untereinander etwas höhere Werte für Fett und Natrium als die Milch, die dem Fall II, Kind O. G. gegeben wurde. — Im Fall II weist die Milch unter gleichen Verhältnissen etwas höhere Werte für Stickstoff und Kalium auf.

Tab. 4 enthält die Minimal- und Maximalwerte sowie die Durchschnittsziffer für alle Perioden bezüglich der verschiedenen analysierten Substanzen und des Vergleichs halber die Werte, welche LINDBERG erhalten hatte (Mittelzahlen aus den beiden Normalperioden). Ferner finden sich in der Tabelle die Ziffern, die 1910 von SCHLOSS mitgeteilt worden sind und die sich auf Mischmilch von verschiedenen Ammen beziehen; die Ziffern SÖLDENER's aus Analysen von Milch vom 20.—60. Laktationstag (V) und vom 100.—110. Tag (VI); ausserdem werden die von LANGSTEIN-MEYER in ihrer bekannten Arbeit aufgeführten Durchschnittswerte für die Zusammensetzung der Milch wiedergegeben. Eine Prüfung der Tabelle ergibt eine gute Übereinstimmung der vom Verf. gefundenen und der früher erhaltenen Werte. Bemerkenswert ist der etwas hohe Gesamtaschegehalt. Über die Veranlassung für diese etwas hohen Werte, die jedoch noch vollständig innerhalb der früher gefundenen Variationsgrenzen liegen, lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Eine denkbare Möglichkeit wäre es, dass sich einige Ammen in einem relativ frühen Laktationsalter befunden (jedoch über 30 Tage) und dass diese eine Milch mit hohem Gesamtaschegehalt geliefert, welche die Mischmilch mit dem angegebenen Resultat beeinflusst hätte. Ebenso sind die eigenen Magnesiumwerte höher als die der anderen Verfasser und dürften in Anbetracht der angewendeten Analysenmethode als ein richtigerer Ausdruck des Magnesiumgehalts der Brustmilch angesehen werden können als die früher angegebenen Werte. Amerikanische Verfasser, RICHARDS, MC. CRUDDEN u. a. haben nämlich bei Kontrolluntersuchungen gefunden, dass die gewöhnlich angewendeten Bestimmungsmethoden Resultate gäben, »which are somewhat inaccurate» und aus diesem Anlass hat MC. CRUDDEN die verbesserte Methode ausgearbeitet, die in

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 4.

Zusammensetzung der Milch mit Vergleichswerten.

1000 Teile Milch enthalten	*Verfasser*			Lindberg	Schloss		Söldner		Langstein-Meyer
	Min.	Durchschnittswerte	Max.	I+II	Mischmilch I	Mischmilch II	V	VI	Durchschnittswerte
N	1,505	1,653	1,848	1,722	1,904	1,897	—	—	—
Fett	33,3	39,0	49,3	40,3	40,2	35,9	—	—	—
Gesamtasche	2,138	2,264	2,385	2,025	1,913	1,838	2,185	1,790	1,988
P_2O_5	0,358	0,390	0,439	0,400	0,447	0,383	0,320	0,26	0,334
Cl	0,295	0,303	0,317	0,350	—	0,312	0,360	0,33	0,294
CaO	0,380	0,387	0,400	0,356	0,386	0,380	0,410	0,35	0,42
MgO	0,075	0,081	0,091	0,068	0,076	0,073	0,044	0,06	0,068
K_2O	0,559	0,639	0,708	0,594	0,529	0,586	0,680	0,59	0,69
Na_2O	0,149	0,188	0,230	0,201	0,162	0,196	0,170	0,18	0,16

diesem Fall zur Verwendung kam. — Als Totalurteil kann man mit Recht sagen, dass beiden Kindern sowohl während der Normalperioden als während der übrigen Versuchsperioden eine Brustmilch von gewöhnlicher Zusammensetzung gereicht wurde.

Die Tab. 5 enthält die Resultate des Mineralumsatzes während der Normalperioden für beide Kinder. Die zugeführte Menge Gesamtasche stimmt in beiden Fällen sehr nahe überein, 1,989 und 1,955 g. Die Absonderung von Salzen mit dem Urin ist ziemlich gleich, 0,794 resp. 0,747 g, während die Ausfuhr mit den Fäzes im Fall I, 0,569 g, grösser ist als im Fall II, 0,454 g. Diese grössere Salzausfuhr im Fall I hängt offenbar damit zusammen, dass in diesem Fall die Menge der Trockensubstanz der Fäzes wie die Wasserabsonderung mit den Fäzes grösser ist. Das Gewicht der trockenen Fäzes im Fall I beträgt nämlich 33,71 gegen 27,0 g im Fall II. Mit den Fäzes wurden im Fall I 144 g Wasser gegen 91 g im Fall II ausgeführt. Auch die Urinmenge ist im Fall I grösser, 3,728 ccm, gegen 2,989 ccm im Fall II, was jedoch teilweise mit grösserer Flüssigkeitszufuhr im ersteren Falle zusammenhängt. Sowohl die Ziffern für die Resorption als für die Retention werden dadurch im Fall II etwas höher, betreffs der Retention 0,754 g gegen 0,626 g im Fall I.

In bezug auf Zufuhr und Retention der verschiedenen Mineralsubstanzen zeigen die beiden Fälle gute Übereinstimmung. Die grössten Verschiedenheiten finden sich bei den Ziffern für die Ausscheidung von Natrium und Phosphorsäure mit dem Urin, welche Werte für Fall II beträchtlich kleiner sind als für Fall I. Da sowohl die Zufuhr dieser Substanzen mit der Milch als die Ausfuhr mit den Fäzes im Fall II geringer ist, werden indes die Ziffern für die Retention in beiden Fällen einander recht ähnlich.

Beim Vergleich zwischen den obengenannten Resultaten über den Mineralumsatz und den von früheren Verfassern unter ähnlichen Bedingungen erhaltenen werden im folgenden die Bilanzen für die Gesamtasche und für jede der verschiedenen Mineralsubstanzen für sich erörtert. Die Versuchskinder

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 5.

Normalperioden. Mineralstoffumsatz. (Auf 24 Stunden berechnet.)

	Versuchskinder.	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Gesamtasche	Sv. E.	1,989	0,794	0,569	1,363	1,420	71	0,626	31
	O. G.	1,955	0,747	0,454	1,201	1,501	77	0,754	39
K_2O	Sv. E.	0,572	0,378	0,045	0,423	0,527	92	0,149	26
	O. G.	0,584	0,376	0,045	0,421	0,539	92	0,163	28
Na_2O	Sv. E.	0,198	0,071	0,035	0,106	0,163	82	0,092	46
	O. G.	0,126	0,023	0,020	0,043	0,106	84	0,083	66
CaO	Sv. E.	0,341	0,029	0,169	0,198	0,172	50	0,143	42
	O. G.	0,328	0,013	0,162	0,175	0,166	51	0,153	47
MgO	Sv. E.	0,073	0,032	0,031	0,053	0,042	58	0,020	27
	O. G.	0,066	0,024	0,028	0,052	0,038	58	0,014	21
Cl	Sv. E.	0,267	0,203	0,014	0,217	0,253	95	0,050	19
	O. G.	0,251	0,177	0,010	0,187	0,241	96	0,064	25
P_2O_5	Sv. E.	0,359	0,077	0,071	0,148	0,288	80	0,211	59
	O. G.	0,332	0,036	0,062	0,098	0,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

sind in den Tabellen nach ihrem Alter angereiht. Wie in der Tabelle über den Stickstoffumsatz sind für das Körpergewicht der Versuchskinder Mittelzahlen zwischen dem Initialgewicht und dem Schlussgewicht bei der betreffenden Periode aufgenommen. Im allgemeinen werden die Initialgewichte angeführt; in manchen Arbeiten aber abwechselnd Initial- und Mittelgewichte. Mit Rücksicht auf die Berechnung der Retention pro kg Körpergewicht für gewisse Substanzen, bei welchen der eine der in Frage kommenden Faktoren, nämlich die Retention, immer die Mittelzahl einer Periode ausmacht, wurde in dieser Arbeit auch für den anderen Faktor, das Körpergewicht, konsequent die Mittelzahl aus der ganzen Periode angewendet.

Gesamtascheumsatz.

Nach der in Tabelle 6 gegebenen Aufstellung der Bilanzen nach dem Alter und Gewicht der Kinder zeigt die Zufuhr der Gesamtasche mit steigendem Alter höhere Werte, wie dies ja auch a priori zu erwarten war. Wie LINDBERG in seiner Arbeit hervorgehoben hat, scheint für die Retention der Gesamtasche ein gewisses gesetzmässiges Verhalten zu gelten, indem die Retention mit dem Körpergewicht und Alter des Kindes steigt. Das tritt auch in dieser Tabelle hervor, wenn man von dem neugeborenen Kind BIRK's absieht, das sogar etwas höhere Retentionswerte aufweist als das $2\,^1/_2$ Monate alte Kind TOBLER-NOLL's. In der Zeit unmittelbar nach der Geburt verläuft der Stoffwechsel wahrscheinlich in einer besonderen Weise, welche durch die stark veränderten Verhältnisse bedingt ist, in die das Kind durch den Partus versetzt wird. Dies bringt es mit sich, dass Neugeborene sich nicht zum Vergleich mit späteren Altersperioden eignen. CAMERER charakterisiert die 10 ersten Lebenstage auf folgende Weise: »Denn die meisten Kinder werden durch den Übergang vom Fötalleben zu dem des Neugeborenen mehr oder weniger geschädigt. Sie führen in den ersten Tagen, halb soporös, eine Vita minima. Im zweiten Abschnitt dieser Periode,

Tabelle 6.

Gesamtascheumsatz. (Auf 24 Stunden berechnet.)

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	—44	0,580	0,181	0,072	0,253	0,508	88	0,327	56
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	1,142	0,491	0,399	0,890	0,743	65	0,252	22
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	1,475	0,481	0,555	1,036	0,920	62	0,439	30
Michel-Perret		3 Monate	4755	19	1,747	0,755	0,466	1,221	1,281	73	0,526	30
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	1,989	0,794	0,569	1,363	1,420	71	0,626	31
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	1,955	0,747	0,454	1,201	1,501	77	0,754	39

nach Überwindung der Beschädigung, sind sie im Zustande der Rekonvaleszenz.» Es ist indes von grossem Interesse bei diesem kolostrumgenährten Kind Birk's, zu sehen, wie die Bilanzen für Gesamtasche und für sämtliche untersuchte Mineralsubstanzen, ebenso wie es bezüglich des Stickstoffs der Fall war, trotz eines täglichen Gewichtsverlustes von durchschnittlich 44 g positiv sind. Diese Tatsachen sprechen dafür, dass der initiale »physiologische» Gewichtsverlust bei dem mit adäquater Nahrung (Kolostrum) aufgezogenen Kind zum wesentlichen Teil dem Abgang von Mekonium und Wasser zuzuschreiben ist. Wie Birk-Edelstein später an einem artefiziell ernährten Kind gezeigt haben, beruht hier der Gewichtsabfall auf Wasserverlust, zum überwiegenden Teil durch Perspiratio insensibilis von Lungen und Haut. Bei Neugeborenen, denen reife Brustmilch zugeführt wird, liegt nach Langstein-Niemann in Anbetracht der negativen Stickstoffbilanzen und der gesteigerten Phosphorsäureausscheidung durch den Urin Grund zur Annahme vor, dass die Gewichtsverminderung hier bis zu einem gewissen Grade auf einem abnormen Gewebszerfall beruht.

Bei Kindern jenseits des Neugeborenenzustandes findet sich, wie aus Tab. 6 ersichtlich, eine mit dem Alter zunehmende Retention von Gesamtasche von 0,252—0,754 g, oder 22—39 % der zugeführten Menge.

Kaliumumsatz.

Die Resorption des zugeführten K_2O ist, wie aus Tab. 7 hervorgeht, perzentuell gut, 78—92 %. Betreffs der Retentionsperzente zeigt das Kind Birk's wie früher betreffs der Retention von Totalasche die höchste Ziffer, nämlich 63 %. Tobler-Noll erhalten gleichfalls einen recht hohen Wert für die Retention, 50 %, offenbar infolge einer relativ kleinen K_2O-Ausscheidung mit dem Urin. Die Untersuchungen Lindberg's und die eigenen zeigen bezüglich der Retentionsperzente gute Übereinstimmung, 23 % resp. 26—28 %. Absolut ge-

Tabelle 7.

Kaliumumsatz (Als K_2O auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	— 44	0,158	0,042	0,017	0,059	0,141	89	0,099	63
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,343	0,112	0,058	0,170	0,285	83	0,173	50
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,433	0,239	0,095	0,334	0,338	78	0,099	23
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,572	0,378	0,045	0,423	0,527	92	0,149	26
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,584	0,376	0,045	0,421	0,539	92	0,163	28

nommen ist die retenierte Menge K_2O bei LINDBERG, 0,099, relativ klein gegenüber derjenigen TOBLER-NOLL's, 0,173 g und der des Verfassers 0,149—0,163 g.

Natriumumsatz.[1]

Die Tabelle 8 über den Na_2O-Umsatz nimmt dieselben untersuchten Kinder auf, wie die vorhergehende Tabelle. Die Resorption ist gut, 73—96 % des zugeführten Na_2O. Die Werte, welche TOBLER-NOLL erhielten, weichen von denen der übrigen Untersuchungen recht stark ab, indem die Zufuhr 0,221 g betrug und also bedeutend höher war als die Mengen, welche LINDBERG's gleichaltriges und des Verfassers 1 Monat älteres Kind erhalten hatten, 0,146 g resp. 0,126 g. Gleichzeitig sind in TOBLER-NOLL's Fall die Na_2O-Werte im Urin und den Fäzes auffallend klein, was zur Folge hat, dass die Retention von Na_2O ungemein hoch wird, 0,205 g oder 93 % der zugeführten Menge. Betreffs dieser Resultate TOBLER-NOLL's Weiteres im Abschnitt Chlorumsatz. Die Resultate LINDBERG's und des Verfassers stimmen dagegen besser miteinander überein, mit einer Retention von 0,078 g resp. 0,092 und 0,083 g oder 53 % resp. 46 % und 66 % der Zufuhr.

Kalziumumsatz.

Über den CaO-Umsatz liegen die zahlreichsten Untersuchungen vor, indem die Tabelle 9 elf untersuchte Kinder im Alter von 1—5 Tagen bis zu 4 Monaten aufnimmt. Aus der Tabelle geht hervor, dass die Ziffern für die Retentionen — sowohl die absoluten und die perzentuellen im Verhältnis zur Zufuhr als diejenigen, welche die Retention auf das kg Körpergewicht angeben — wie dies zuerst LINDBERG, und nach ihm andere hervorgehoben haben, mit dem zunehmenden Alter und Körpergewicht der Kinder steigen; so wie dies beim Gesamtascheumsatz der Fall ist, der offenbar zum gros-

[1] Durch die Haut abgesonderte Mengen von Na_2O und Cl wurden bei diesen Untersuchungen nicht bestimmt.

Tabelle 8.

Natriumumsatz (Als Na_2O auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	— 44	0,112	0,051	0,010	0,061	0,102	91	0,051	45
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,221	0,008	0,008	0,016	0,213	96	0,205	93
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,146	0,029	0,039	0,068	0,107	73	0,078	53
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,198	0,071	0,035	0,106	0,163	82	0,092	46
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,126	0,023	0,020	0,043	0,106	84	0,083	66

Tabelle 9.

Kalziumumsatz (Als CaO auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention		
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%	pro kgm
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	— 44	0,074	0,004	0,016	0,020	0,058	78	0,054	73	0,014
Peiser, Gl.		2 Monate	3810	36	0,279	0,021	0,211	0,232	0,068	24	0,048	17	0,013
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,239	0,037	0,149	0,186	0,090	38	0,053	22	0,013
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,259	0,021	0,179	0,199	0,080	31	0,060	23	0,014
Muhl, B-l I		2,5 Monate	5525	14	0,310	0,021	0,198	0,219	0,112	36	0,091	29	0,016
Muhl, B-l II		2,5 Monate	5605	18	0,315	0,023	0,199	0,222	0,116	37	0,093	30	0,017
Michel-Perret		3 Monate	4755	19	0,377	0,029	0,198	0,227	0,179	47	0,150	40	0,032
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,341	0,029	0,169	0,197	0,172	50	0,144	42	0,026
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,328	0,013	0,162	0,175	0,166	51	0,153	47	0,028
Muhl, L. St.		4 Monate	5175	18	0,297	0,015	0,155	0,170	0,142	48	0,127	43	0,025
Schabad		4 Monate	7705	13	0,364	0,019	0,164	0,182	0,200	55	0,181	50	0,023

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

sen Teil von dem erwähnten Verhalten des CaO-Umsatzes beeinflusst wird. — Die hier wiedergegebene Tabelle ist im grossen ganzen dieselbe, die den vor kurzem von HAMILTON in den Acta pædiatrica Vol. II publizierten Studien über den CaO-Umsatz bei normalen ausgetragenen und bei vorzeitig geborenen Kindern zugrundeliegen. Betreffs des von ORGLER berechneten Minimalwertes für die normale CaO-Retention, 0,136 g CaO pro 24 Stunden, welcher der Tabelle nach als zu hoch betrachtet werden muss, wie auch betreffs der von HAMILTON angestellten Berechnung der Minimalzufuhr von CaO beim Brustkind auf 0,200 g CaO pro 24 Stunden sei auf die letztgenannte Arbeit verwiesen.

Die eigenen Resultate stimmen sehr gut mit den früher bei Untersuchungen an Kindern in nahestehendem Alter erhaltenen überein. Bei einer Zufuhr von 0,341 bezw. 0,328 g CaO vollzieht sich die Ausscheidung weitaus überwiegend durch den Darm und die Retention beträgt 0,144 bezw. 0,153 g CaO oder 42 bezw. 47 % der Zufuhr.

Magnesiumumsatz.

Bezüglich dieser Mineralsubstanz liegen nur 4 vollständige Untersuchungen vor, deren Resultate in Tab. 10 zu finden sind. Wie bei den meisten anderen Mineralstoffen hat BIRK auch für MgO höhere Retentionsperzente gefunden (70 %), als die übrigen Untersucher. Die absoluten Umsatzmengen von MgO, die in BIRK's Arbeit erwähnt werden, waren ausserordentlich klein, welcher Umstand diese Resultate vielleicht weniger verlässlich macht. Die übrigen 3 Analysen, davon 2 vom Verfasser, stimmen recht gut überein. Die Retention beträgt in den eigenen Fällen 0,020 resp. 0,014 g, im Falle LINDBERG's 0,016 g; in Perzenten der Zufuhr 27 und 21 % resp. 33 %. Eine Tendenz zu einer mit Alter und Körpergewicht steigenden Retention von MgO, wie dies beim CaO-Umsatz der Fall ist, lässt sich nach den vorliegenden Untersuchungen zu schliessen, nicht nachweisen.

Tabelle 10.

Magnesiumumsatz (Als MgO auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	— 44	0,019	—	0,006	0,006	0,013	70	0,013	70
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,028	0,018	—	—	—	—	—	—
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,049	0,018	0,020	0,033	0,029	59	0,016	33
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,073	0,022	0,031	0,053	0,042	58	0,020	27
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,066	0,024	0,028	0,052	0,038	58	0,014	21

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Phosphorumsatz.

In der Tabelle 11 über den P_2O_5-Umsatz sind die meiste von den untersuchten Kindern wiederzufinden, die in die Ca-Tabelle aufgenommen waren. Betreffs der Zufuhr von P_2O_5 ist keine regelmässige Steigerung mit dem Körpergewicht und Alter der Kinder zu merken. Die geringste Zufuhr von P_2O_5, 0,210 g, hat TOBLER-NOLL's Fall, die höchste haben die Fälle des Verfassers mit 0,332 resp. 0,359 g. Die Ausscheidung mit dem Urin hält sich gewöhnlich durchschnittlich zwischen 0,05 und 0,10 g. Sämtliche hier aufgenommenen Analysen weisen also höhere Werte für die P_2O_5-Ausscheidung durch den Urin auf als die häufig zitierten Ziffern von MOLL, 0,01—0,02 g P_2O_5 pro 24 Stunden beim normalen gesunden Brustkind. Die Ziffern für die Resorption sind in allen Fällen recht gleichartig, mit einem Resorptionsperzentsatz von 73—98 %. Betreffs der Retention zeigt die Tabelle variierende Werte, die nichts Charakteristisches aufweisen. Die Retentionsperzente wechseln zwischen 43 und 79 %.

Chlorumsatz.[1]

Die wenigen Untersuchungen, welche über Cl-Bilanzen bei gesunden, mit Brustmilch ernährten Kindern vorliegen, sind in die Tabelle 12 aufgenommen. Abgesehen von den Ziffern TOBLER-NOLL's zeigen die übrigen, LINDBERG's und MICHEL-PERRET's, gute Übereinstimmung untereinander und mit denen des Verfassers. Die Zufuhr ist in allen 4 Fällen sehr ähnlich und die Ausscheidung vollzieht sich nur in einem äusserst geringen Bruchteil, 0,010—0,020 g, durch die Fäzes. Die Resorptionszahlen sind hoch, in Perzenten 93—96 %. Auch die Retentionsziffern zeigen gute Übereinstimmung. Die Retention von Cl beträgt 0,050—0,089 g; in Perzenten des Zugeführten 19—35 %.

Gegenüber diesen 4 gut übereinstimmenden Resultaten wird es etwas zweifelhaft, ob die Ziffern TOBLER-NOLL's als

[1] Siehe Anmerkung unter Na_2O-Umsatz.

Tabelle 11.

Phosphorumsatz (Als P_2O_5 auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Birk		1—5 Tage (Kolostrum)	3830	— 44	0,234	0,045	0,004	0,048	0,230	98	0,186	79
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,210	0,057	0,034	0,091	0,176	84	0,119	57
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,291	0,067	0,059	0,126	0,232	80	0,166	57
Muhl, B-l I		2,5 Monate	5525	14	0,251	0,071	0,059	0,130	0,191	76	0,120	48
Muhl, B-l II		2,5 Monate	5605	18	0,261	0,094	0,054	0,148	0,207	79	0,113	43
Michel-Perret		3 Monate	4755	19	0,268	0,075	0,072	0,147	0,196	73	0,121	45
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,359	0,077	0,071	0,148	0,288	80	0,211	59
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,332	0,036	0,062	0,098	0,270	81	0,234	70
Muhl, L. St.		4 Monate	5175	18	0,289	0,117	0,046	0,163	0,243	84	0,126	44

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES

Tabelle 12.

Chlorumsatz (Als Cl auf 24 Stunden berechnet).

Autor		Alter des Kindes	Körpergewicht	Tägl. Zunahme im Versuch	Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
						Harn	Fäzes	Harn u. Fäzes	gm.	%	gm.	%
Tobler-Noll		2,5 Monate	4085	24	0,034	0,028	0,001	0,029	0,033	96	0,005	15
Lindberg I+II		2,5 Monate	4330	17	0,254[1]	0,147	0,018	0,165	0,236	93	0,089	35
Michel-Perret		3 Monate	4755	19	0,278	0,199	0,010	0,209	0,268	96	0,069	25
Verfasser	Sv. E.	3,5 Monate	5445	45	0,267	0,203	0,014	0,217	0,253	95	0,050	19
	O. G.	3,5 Monate	5440	37	0,251	0,177	0,010	0,187	0,241	96	0,064	25

[1] Als Cl umgerechnet.

Ausdruck eines für das Normale typischen Umsatzes anzusehen sind. Einer Zufuhr von ungefähr 0,250 g Cl bei den übrigen Untersuchern entspricht bei Tobler-Noll eine so kleine Quantität von zugeführtem Cl wie 0,034 g. Der äusserst geringe Cl-Gehalt der Milch, 0,10 ‰, der diesen Wert der Zufuhr bedingt, ist umso bemerkenswerter, als der Gehalt der Milch an K_2O nicht besonders niedrig ist, 0,48 ‰ und der Na_2O-Gehalt sogar auffallend hoch, 0,31 ‰.

V. Zusammenfassung der Untersuchungen über den Stoffwechsel unter normalen Verhältnissen.

1. Durch die Untersuchungen, die Verf. eigentlich in der Absicht ausgeführt hat, Ausgangsmaterial zur Beurteilung des Umsatzes bei gewissen pathologischen Zuständen zu erhalten, ist ein Zuschuss zur Kenntnis des Stoffwechsels unter normalen Verhältnissen gewonnen worden, der sehr von nöten war.
2. Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz wurden bei zwei in jeder Hinsicht gesunden Säuglingen im gleichen Alter von 3,5 Monaten und vom gleichen Körpergewicht, ca. 5,300 g, untersucht. — Während der 6-tägigen Beobachtungsperioden wurde diesen Kindern abgespritzte Brustmilch von gewöhnlicher Zusammensetzung in Mengen, die innerhalb der normalen Variationsbreite lagen, zugeführt. Dabei zeigte sich eine gute Gewichtszunahme.
3. Ausser den eigenen Resultaten sind hier zu Vergleichszwecken auch die Resultate zu finden, welche frühere Verfasser bei gleichartigen Studien erhalten haben. Bei der Wahl dieses Vergleichsmaterials wurden in bezug auf eine einwandsfreie Untersuchungsmethodik und auf ein ebensolches Material schärfere Forderungen aufgestellt, als es bei früheren Verfassern der Fall gewesen war.
4. Die eigenen Untersuchungsresultate stimmen im allgemeinen mit denjenigen, die sich in dem derart ausgewählten Untersuchungsmaterial der Litteratur fanden,

sehr gut überein. Betreffs der Detailresultate sei in Bezug auf den Fettumsatz auf Tab. 1 hingewiesen; bezüglich des Stickstoffumsatzes auf Tab. 2 und bezüglich des Mineralumsatzes auf Tab. 5—12 und im übrigen auf die kurzgefassten, kritischen Übersichten, die diesen Tabellen folgen.

VI. Der Stoffwechel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings bei parenteraler Infektion und Intoxikation.

1) Allgemeine Übersicht.

Der Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Kindes bei Infektionszuständen war bisher meines Wissens nicht Gegenstand eingehenderer Studien. Unter diesen Umständen dürfte es zweckmässig sein, als Einleitung der Darstellung über die eigenen Untersuchungsresultate eine kurze Übersicht darüber zu geben, was überhaupt betreffs der Einwirkung von Infektionskrankheiten in erster Linie auf jene Gebiete des Stoffwechsels im Säuglingsalter bekannt ist, welche die Studien des Verfassers umfassen. Ausserdem sollen in der folgenden Darstellung einige der wichtigsten Resultate von gleichartigen Versuchen an Erwachsenen referiert werden, die bei Erörterung der eigenen Untersuchungsresultate von Interesse sein könnten.

In ihrer Schilderung der »Ernährungsstörungen ex Infectione» und speziell der parenteralen Infektionen im ersten Lebensjahre bringen Czerny-Keller erst eine Kritik der früheren Ansichten über die Bedeutung dieser Infektionen. Speziell richtet sich ihre Kritik gegen die eine Zeitlang in der Litteratur vorkommende einseitige Hervorhebung des Zusammenhanges zwischen Otitis media und Magen-Darmstörungen mit Folgewirkungen auf den Allgemeinzustand des Kindes. Es wird die Ansicht Goeppert's 1897 über die *sekundäre* Bedeutung der Otitis im Verhältnis zu Magen-Darmstörungen erwähnt, ebensowie die ungefähr gleichzeitigen entgegengesetzten Aussprüche von Hartmann, Ponfick und Heermann über

Ursache und Wirkung in diesem Krankheitskomplex, welch letztere Ansichten mit der jetzt allgemein geltenden Auffassung übereinstimmen. — Es wird ferner betont, wie wichtig es ist, nicht nur dem Einfluss der Otitis sondern auch dem jeder anderen parenteralen Infektion auf den Ernährungszustand des Kindes genaue Beachtung zu schenken. Mit Recht wird die Aufmerksamkeit besonders auf die Bedeutung der Harnwegsaffektionen in dieser Hinsicht gelenkt. Der Einfluss der parenteralen Infektionen auf den Ernährungszustand gibt sich, wie Czerny-Keller weiterhin hervorheben, am deutlichsten in der Gewichtskurve der Kinder zu erkennen. Als Ausgangsmaterial für ein derartiges Studium müssen Beobachtungen an vorher gesunden Brustkindern genommen werden. Zusammenfassend heben sie hervor, dass mit dem Einsetzen der Infektion ein Aufhören der Gewichtszunahme oder auch ein mehr oder minder starker Gewichtsabfall eintritt. Wenn die Infektion abgelaufen ist, nehme das Körpergewicht entweder sofort oder erst nach einem kürzeren Zeitraum wieder zu. Die Ursache dieser Reaktion sei in vielen Fällen in einer verminderten Nahrungsaufnahme in Zusammenhang mit der Infektion zu suchen. Die Fälle wieder, in denen die Nahrungszufuhr unverändert oder sogar vermehrt ist, die Kinder aber trotzdem im Gewicht stillestehen oder sogar abnehmen, beweisen, dass bei parenteralen Infektionen weitgehende Störungen im Stoffwechsel stattfinden. Auch die Art der Ernährung ist von Bedeutung für das Verhalten der Gewichtskurve bei parenteralen Infektionen. So ist es eine allgemeine Erfahrung, dass die Kurve des natürlich ernährten Kindes durch eine Infektion weniger stark beeinflusst wird, als die eines künstlich ernährten. Von der letzteren Kategorie wird die Gewichtskurve derjenigen am stärksten betroffen, die reichlich mit Kohlehydraten ernährt sind; die Kinder also, die den grössten perzentuellen Wassergehalt in den Körpergeweben haben.

Als Ursache dieser Störungen im Ernährungszustand bei parenteralen Infektionen nehmen Czerny-Keller Resorption toxisch wirkender, von verschiedenen Krankheitsherden auf-

genommener Stoffe an, die von spezifischen Bakterien oder von aseptisch zerfallenden Gewebssubstanzen herrühren.

Schliesslich wird die Unvollständigkeit unserer Kenntnisse über die Stoffwechselprozesse während des Bestehens einer Infektion betont.

Wie schon im einleitenden Kapitel erwähnt, war SCHKARIN der erste, der auf die Initiative CZERNY's eine Untersuchung behufs näheren Studiums des Stoffwechsels beim Säugling während Infektionskrankheiten ausführte. Er studierte, wie gesagt, den Stickstoff-, Fett- und Kohlehydratumsatz und von Mineralsubstanzen den Phosphor-, Schwefel- und Kalkumsatz bei Säuglingen, einerseits in infektionsfreien Perioden und andererseits unter dem Einfluss einer akuten Infektionskrankheit (Pneumonia, Pharyngitis, Otitis und Bronchitis). Die untersuchten Kinder, 5 an der Zahl, waren alle künstlich ernährt und befanden sich in einem Alter von $3^1/_2$—12 Monaten. Die Untersuchungen umfassten 5 Perioden während der Infektion und 3 ohne Infektion. Die Perioden erstreckten sich über je 3—4 Tage. Dabei ist jedoch zu bemerken, dass nur bei 2 Versuchskindern die Untersuchungen sowohl während der Infektion mit Fieber als unter normalen Verhältnissen am selben Kind ausgeführt sind. Betreffs der 3 übrigen Versuchskinder umfassen die Untersuchungen in zwei Fällen ausschliesslich eine Periode während der Infektion und im dritten Fall ausschliesslich eine Periode normaler Verhältnisse. Die Resultate der Untersuchungen SCHKARIN's sollen später in Zusammenhang mit dem Bericht über die eigenen Untersuchungen im Detail durchgegangen werden. Zusammenfassend kann hier hervorgehoben werden, dass für die obenerwähnten untersuchten Substanzen die Resorption während des Infektionszustandes nicht beeinflusst wurde. Dagegen waren Störungen in der Retention zu beobachten, so dass in schwereren Fällen betreffs des Stickstoffs, Phosphors und Schwefels negative Bilanzen entstanden. Die Retention von Kalk wurde während der Infektion regelmässig vermindert gefunden. Bei näherem Studium des Materials, das der Untersuchung zugrundeliegt, ergibt sich indes, dass meh-

rere Einwendungen von solcher Tragweite zu machen sind, dass die Resultate der Untersuchung nicht ohne weiteres als Ausdruck einer alleinigen Einwirkung von Infektion auf den Stoffwechsel akzeptiert werden können.

Fürs erste sind die Untersuchungen nicht, wie dies erforderlich gewesen wäre, an gesunden Kindern ausgeführt, die nur vorübergehend von einer akuten Infektionskrankheit betroffen worden. Der Gesundheitszustand der Versuchskinder war vielmehr offenbar so, dass auch die Mitwirkung anderer den Stoffwechsel beeinflussender Faktoren ausser der akuten Infektion denkbar ist. Als Beleg dafür sei die eigene Charakteristik SCHKARIN's über den allgemeinen Gesundheitszustand der Versuchskinder zitiert: »der Zustand des Kindes ein relativ guter», »in schlechtem Zustande», »ein stark abgemagertes, schlappes Kind mit hypertonischer Muskulatur», »wegen einer schweren, mit Hypertonie einhergehenden Ernährungsstörung in die Klinik aufgenommen». Ein Kind hatte Kraniotabes und schlecht entwickelte statische Funktionen. Wie man sieht, ist das Versuchsmaterial nicht glücklich gewählt. In einer der Versuchsperioden ohne Infektion ist eine Temperaturkurve zu finden, die vielmehr für das Vorliegen oder Abklingen einer Infektion spricht. Das letztere ist wahrscheinlicher, da recht kurze Zeit vorher eine mässige Pharyngitis konstatiert worden war. Die Temperatur war nämlich an den ersten Versuchstagen nicht weniger als 38°,4—37°,5 C. Ferner ist zu bemerken, dass das einzelne Kind in den Perioden mit resp. ohne Infektion nicht auf der gleichen Art der Ernährung stand. Während man ferner vielleicht erwarten kann, dass sich Veränderungen im Stoffwechsel, besonders betreffs gewisser Substanzen, gerade beim ersten Auftreten der Infektion und des durch sie veranlassten Fiebers in besonders hohem Grade geltend machen könnten, findet man, dass die Versuchsperiode niemals sofort begann, nachdem sich klinische Zeichen von Infektion zu erkennen gegeben hatten. Es zeigt sich vielmehr, dass es 24 Stunden, ja bis zu 12 mal 24 Stunden nach dem Einsetzen der Infektion dauerte, bevor mit der Untersuchungsperiode begonnen wurde.

Bei zwei Fällen finden sich keine Angaben über die Zeit zwischen dem Einsetzen der Infektion und dem Beginn der Versuchsperiode.

Schon 1 Jahr später, 1906, erschien gleichfalls aus der Klinik Czerny's in Breslau eine Arbeit von Lachmann »Über das Verhalten der Kalkausscheidung bei fieberhaften Erkrankungen von Säuglingen». Die unmittelbare Veranlassung dazu war, dass Resultate über den Kalkumsatz bei Erwachsenen dagegen sprachen, dass der Befund Schkarin's in bezug auf dieses Detail (vermehrte CaO-Ausscheidung während des Fiebers) als Ausdruck eines allgemein gültigen Verhaltens angesehen werden könne. Dazu kam, dass die Versuchskinder Schkarin's während der Infektion teilweise keine hohe Temperatur aufgewiesen hatten, und dass die zugeführte Nahrung während des Fiebers und in der fieberfreien Periode, wie erwähnt, in ein paar Fällen ungleich war.

Lachmann untersuchte bei zwei künstlich ernährten Kindern im Alter von 5 resp. 8 Monaten den Stickstoff- und Kalkumsatz teils bei Fieber, teils nachher bei Fieberlosigkeit. Das jüngere Kind wurde während einer dreitägigen, durch eine starke Pharyngitis und wahrscheinlich durch Pneumonie hervorgerufenen Fieberperiode untersucht, während welcher die Temperatur zwischen 39°,7 und 38°,6 C variierte. 20 Tage später, nachdem die Temperatur seit 10 Tagen fieberlos gewesen war, wurde eine Normalperiode von 3 Tagen begonnen. Während der Fieberperiode war die Nahrungsaufnahme gering und es ergab sich ein Gewichtsverlust von 170 g und negative Stickstoff- und Kalziumbilanzen. Auch während der Normalperiode nahm das Kind um 30 g ab, aber die Bilanzen für Stickstoff und Kalzium waren jetzt positiv. — In ähnlicher Weise wurde das ältere Kind teils während einer Fieberperiode im Eruptionsstadium von Masern mit einer zwischen 39°,8 und 38° C wechselnden Temperatur, teils 18 Tage später in einer fieberfreien Periode untersucht. In diesem Fall war die Nahrungsaufnahme des Kindes eine reichliche. Angaben über das Verhalten des Körpergewichts während der Versuchsperioden sind in diesem Fall nicht gegeben. Die Stick-

stoffbilanz war hier während der Fieberperiode positiv, wenn die Retention auch äusserst gering war. Die Kalziumretention dagegen war hoch und sogar grösser als während der fieberfreien Periode. Die Resultate betreffs des Kalkumsatzes divergierten also in den beiden untersuchten Fällen vollständig. Da die Unterernährung im ersten Falle nach LACHMANN den Kalkumsatz in hohem Grade beeinflusste, ist er der Ansicht, dass nur das Resultat des letzteren Falles für ein Urteil darüber herangezogen werden kann, wie sich die Kalkausscheidung während einer fieberhaften Erkrankung bei Säuglingen verhält. Auf Grund seiner Studien kommt er zu folgendem Schlussatz: »Soweit man nun aus einem Falle überhaupt Schlüsse ziehen darf, scheinen nach diesem Versuche die Kalksalze auch im Fieber energisch retiniert zu werden». Auf Grund dieser Arbeit LACHMANN's scheinen CZERNY-KELLER beim Referat in ihrem Handbuch die Allgemeingültigkeit der Resultate SCHKARIN's betreffs der verminderten Kalkretention bei Fieber stark in Zweifel zu ziehen, wenigstens nach den Schlussworten zu schliessen: »es ergab sich, dass der Befund negativer Kalkbilanz nicht den Infecten eigentümlich, sondern wohl ein Effekt der Inanition ist».

Indes sind auch bei LACHMANN's Untersuchung gewichtige Einwendungen gegen den Gesundheitszustand der Versuchskinder zu erheben. Das jüngere Kind hatte offenbar Rachitis und das ältere mit einem Körpergewicht von nur 5,240 g in einem Alter von ca. 10 Monaten kann kaum als gesund angenommen werden. Sowohl gegen die Arbeit LACHMANN's als die SCHKARIN's ist einzuwenden, dass bei allen Fällen die Perioden mit Infektion oft in einem recht kurzen Intervall den »Normalperioden» vorhergehen; das umgekehrte Verhalten ist natürlich das richtigere.

Ich gehe nun zu einem Bericht über die oft zitierte Arbeit MEYER-ROSENSTERN's aus dem Jahre 1913 über. Zwecks einer erneuten Prüfung der Ansichten CZERNY-KELLER's und FINKELSTEIN's über den Einfluss der Infektion auf den Ernährungszustand studierte MEYER zusammen mit ROSENSTERN die diesbezügliche Einwirkung der Vakzineinfektion auf den-

selben, genauer gesagt auf das Körpergewicht und das Allgemeinbefinden bei einer Anzahl von Säuglingen. Wie schon in der Einleitung erwähnt, knüpften sie daran einen Vergleich über die Wirkung der Infektionen im allgemeinen auf den Ernährungszustand.

Als Resultat ihrer Untersuchung glaubten sie 4 Haupttypen für die Art, in der die Infektionen den Ernährungszustand des Kindes beeinflussen können, unterscheiden zu dürfen.

1. *Stärkere Gewichtszunahme während der Fieberperiode als vorher, ohne Einwirkung auf das Allgemeinbefinden.*

Eine stärkere Gewichtszunahme während des Fiebers, wie sie seit langem bei Erwachsenen bekannt war und einer gleichzeitig mit dem Fieber auftretenden Wasserretention zugeschrieben wurde, war schon früher von Czerny-Keller, Hoffa und Koeppe für das Säuglingsalter erwähnt worden. Diese Reaktionsweise, die Koeppe bei Säuglingen 47 mal unter 78 Fieberperioden gefunden hatte, konstatierte Meyer nur bei 2 unter 10 Vakzinierten. Er bringt diesen Unterschied in der Frequenz mit der Verschiedenheit des Alters bei den untersuchten Kindern zusammen. Nach Meyer tritt das Phänomen der Wasserretention im Fieber bei jüngeren Säuglingen nicht so oft auf als bei älteren, über 3 Monate alten Kindern.

2. *Fehlen einer deutlichen Einwirkung auf Gewichtskurve und Allgemeinzustand während der Fieberperiode.*

Dieser Reaktionstypus findet sich nicht allzu selten, auch bei schweren Infektionen.

3. *Verlangsamte Gewichtszunahme bei Infektionen ohne Diarrhöe.*

Die Einwirkung auf die Gewichtszunahme kann synchron oder metachron zur Infektion geschehen. Im ersteren Falle nimmt die Gewichtskurve, die während der Fieberperiode eine mehr minder grosse Abflachung gezeigt hat, mit dem Abklingen der Infektion wieder ihren früheren Verlauf an. Diese Abflachung der Kurve beruht natürlich oft auf verminderter Nahrungsaufnahme während des Fiebers infolge von Anor-

rhexie oder aus anderen Gründen. Bei den Fällen wieder, wo die Nahrungszufuhr unverändert oder unbedeutend herabgesetzt ist, hat man Grund anzunehmen, dass dieser absolute oder relative Gewichtsstillstand seine Ursache in einem Effekt der Infektion auf die nutritiven Funktionen hat. — Wenn die Einwirkung metachron zur Infektion auftritt, gibt sich dies derart zu erkennen, dass die Abflachnng der Kurve bei Beibehaltung der Nahrung, die das Kind vorher gehabt, nicht aufgehoben werden kann. Man hat auch hier Anlass, eine durch die Infektion verursachte Alteration des Stoffwechsels anzunehmen. Dieser Reaktionstypus wird auch von Czerny-Keller beschrieben, die darauf hinweisen, dass solche Kinder in derartigen Fällen einer modifizierten Ernährung so wie bei »Milchnährschäden» bedürfen. Unter Hervorhebung der beim Fieber vorhandenen Steigerung der Kohlehydratkonsumtion betont Meyer die Wichtigkeit einer Vermehrung der Kohlehydrate in der Nahrung dieser Kinder. (Derartige Fälle sind ja allbekannt und sie können nach Finkelstein als postinfektiöse Dystrophien rubriziert werden.)

4. *Gewichtsverlust und Symptome von akuter Ernährungsstörung bei Infektion.*

Diese Reaktionsweise ist nach Meyer wenigstens in geschlossenen Anstalten die gewöhnlichste. Für die Entstehung dieser stärkeren Reaktionsformen werden wenigstens zwei Momente für bedeutungsvoll gehalten:

a) *die Art der Infektion*, indem gewisse Infektionen, z. B. grippale und Harnwegsinfektionen häufiger Anlass zu akuten Ernährungsstörungen geben als manche andere, beispielsweise Vakzination, Furunkulose, Phlegmone etc.

b) *das Alter des Kindes*, indem die Erfahrung zeigt, dass die Frequenz der akuten Ernährungsstörungen (Diarrhöen) umso grösser wird, je jünger die Kinder sind. Nach einer von Meyer beigefügten Statistik stellten sich bei 66 % aller Fälle dyspeptische Symptome gleichzeitig mit der Infektion ein.

Bei Kindern	über 3 Monate	in 54 %
»	» unter 3 Monaten	» 75 %
» Neugeborenen		» 87 %.

Die Ernährungsstörung kann gleichzeitig mit der Infektion in Form einer Dyspepsie verlaufen, die mit dem Abklingen der Infektion verschwindet; der dyspeptische Zustand kann aber in gewissen Fällen auch lange Zeit nach Ablauf der Infektion anhalten. Diese beiden Reaktionsformen sind ja alltäglich. Weniger häufig kommt es vor, dass mit einer Infektion eine akute, katastrophale, das Krankheitsbild beherrschende Ernährungsstörung einsetzt, entweder mit oder ohne toxische Symptome, also unter dem Bilde einer Intoxikation oder Dekomposition. Bemerkenswert ist, dass die auslösende Infektion in solchen Fällen von sehr leichter Art sein und so unbedeutende Symptome geben kann, dass sie ohne genaue Analyse des Falles nicht erkannt wird. Hier hat man mit angeborenen konstitutionellen Anomalien oder schon vorher bestehenden Ernährungsstörungen als mitwirkenden Faktoren zu rechnen, ev. mit einer Kombination von beiden.

Meyer führt schliesslich einerseits die oben angeführte Auffassung Czerny-Keller's über den Kausalzusammenhang zwischen Infektion und Wirkung auf den Ernährungszustand an, andererseits Finkelstein's Annahme, nach welcher der von dem infektiösen Gift hervorgerufene Schaden auf eine primäre Herabsetzung der Toleranz für die Nahrung zurückgeführt wird. Wie bei alimentären Ernährungsstörungen handelt es sich nach Finkelstein auch bei Entstehung von Ernährungsstörungen bei Infektion um eine Disproportion zwischen den Anforderungen an die nutritiven Funktionen und ihrem Leistungsvermögen.

Eine Fortsetzung dieses Themas bildet die 1920 von E. Hübner an Meyer's Klinik ausgeführte Untersuchung über die Bedeutung des Alters und der Konstitution für die Erwerbung und den Verlauf grippaler Erkrankungen im Säuglingsalter. Was in der genannten Arbeit in diesem Zusammenhang zunächst von Interesse ist, sind die Beobachtungen über die Beziehungen zwischen der parenteralen Infektion und dem Körpergewicht, resp. die Entstehung sekundärer akuter Ernährungsstörungen. Eine Untersuchung von 50 normalen Säuglingen im Alter von 6—12 Monaten und ebensovielen im

Alter von 1—3 Monaten gab zum Resultat, dass die Gewichtskurve im Anschluss an eine parenterale Infektion für beide Altersperioden ungefähr gleich stark beeinflusst wurde, indem bei 20—18 % der Fälle das Gewicht zunahm, bei 30—38 % Gewichtsstillstand eintrat und bei 50—44 % der Fälle das Gewicht abnahm. In Übereinstimmung mit dem, was MEYER gefunden hatte (siehe oben), wurde die jüngere Altersperiode bedeutend häufiger von Darmstörungen betroffen oder in 72 % gegen 40 % bei den älteren Kindern. Diese Ernährungsstörungen erzwangen infolge ihres schwereren Charakters bei den jüngeren Kindern in nicht weniger als 30 % der Fälle eine geänderte Ernährung gegen 14 % bei der Altersgruppe von 6—12 Monaten. In dieser letzteren Kategorie konnte der tötliche Ausgang nur bei 2 % den parenteral bedingten Ernährungsstörungen zugeschrieben werden, während die entsprechende Zahl für Kinder im ersten Quartal nicht weniger als 18 % betrug. Untersuchungen über Kinder mit exsudativen Hautsymptomen in den gleichen Altersperioden und über spasmophile Kinder im Alter von 6—12 Monaten gaben betreffs des Verhaltens von Körpergewicht und Darmstörungen in der Hauptsache gleichartige Resultate. Symptome vom Magen-Darmkanal traten bei den Fällen mit exsudativer Diathese nicht häufiger, wohl aber in heftigeren Formen auf. Ferner wich das Resultat betreffs der spasmophilen Kinder insofern von dem der normalen Kinder ab, als Gewichtsabfall in einer relativ etwas grösseren Frequenz oder in 60 % der Fälle eintrat.

Für die ungemein reiche Mannigfaltigkeit von Reaktionstypen, die man als Folgen parenteraler Infektion in der Praxis antrifft, kann die oben referierte Aufstellung MEYER's immerhin als verwendbares und im grossen ganzen adäquates Schema dienen. Ein in demselben nicht besonders erwähnter Verlauf, der jedoch nicht so ungewöhnlich ist, besteht darin, dass erst einige Tage nach Ablauf des durch die parenterale Infektion hervorgerufenen Fiebers sich Symptome akuter Ernährungsstörung mit Gewichtsabfall und Magendarmsymptomen einstellen. Eine andere Form, die man beobachten kann und

die in Hinsicht auf meine eigenen Untersuchungen von Interesse ist, zeigt sowohl Veränderungen in bezug auf die Gewichtskurve als auf Frequenz und Aussehen der Stühle, schon bevor sich eine vorhandene Infektion durch eine Temperatursteigerung zu erkennen gibt.

Zwecks weiterer Aufklärung des Einflusses der parenteralen Infektion auf den Ernährungszustand der Säuglinge hat Verfasser das Journalmaterial über die Säuglingsheimkinder des Allgemeinen Kinderheimes (Allmänna Barnhuset, Stockholm) aus den Jahren 1915—1922 durchgegangen. Dabei wurde die Einwirkung der Schutzimpfung und der grippalen Infektionen auf die Gewichtskurve studiert. Es wurden indes nur solche Fälle mitaufgenommen, die gesund in das Säuglingsheim aufgenommen worden waren und die während der vorübergehenden Infektion mit wohl abgrenzbarer Fieberperiode von höchstens ca. 10 Tagen nicht ausserdem unter dem Einfluss einer anderen, langwierigen, chronischen Erkrankung (Tuberkulose, Syphilis, Pyelozystitis, Rachitis) oder akuter und chronischer Ernährungsstörungen standen. Ferner wurden nur solche Fälle berücksichtigt, bei welchen eine Inanition infolge verminderter Nahrungszufuhr (Anorrhexie, häufiges Erbrechen) als deutlich mitwirkender Faktor für event. in Frage kommende Gewichtsveränderungen mit Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.

Das nach diesen Gesichtspunkten ausgesuchte Material umfasst 70 vakzinierte Kinder im Alter von 3—12 Monaten und 61 Kinder mit Grippe im Alter von 1—12 Monaten. Von den 70 vakzinierten Kindern waren 29 natürlich ernährt, 30 bei Zweimilchernährung und 11 bei künstlicher Nahrung aufgezogen. Für die 61 Kinder mit Grippe waren die entsprechenden Zahlen 22, 22 und 17. Vergleicht man die Gewichtszunahme in der Woche unmittelbar vor der Vakzination mit derjenigen des Zeitraumes zwischen der Impfung und dem Eintritt des Fiebers (im allgemeinen 3—5 Tage), so zeigt es sich, dass in einem sehr grossen Perzentsatz der Fälle schon in der fieberfreien Periode Veränderungen im Verlauf der Gewichtskurve konstatiert werden konnten. Berücksich-

tigt man nur jene Fälle, bei welchen der Unterschied zwischen den mittleren täglichen Gewichtszunahmen in den beiden genannten Zeitperioden 25 % übersteigt, wodurch nur relativ bedeutende und kaum zufällige, nebensächliche Variationen des Verlaufs der Gewichtskurve beachtet werden, so kommt man zu folgendem Resultat: Nur in 19 Fällen setzt sich die Gewichtszunahme unverändert fort, während sie sich in 51 Fällen ändert; ungefähr die halbe Anzahl (26 Fälle) zeigt eine stärkere Gewichtszunahme, die übrigen 25 Fälle weisen während der präfebrilen Periode eine verschlechterte Zunahme auf. Bei den natürlich ernährten Kindern setzt der Gewichtsanstieg sich in 38 % der Fälle im präfebrilen Stadium unverändert fort, während sich bei den künstlich und mit Zweimilch ernährten dieses Verhalten nur in 19,5 % der Fälle findet. Vergleicht man mit analoger Berechnungsweise die Veränderungen im Verlauf der Gewichtskurve während der Fieberperiode und der darauffolgenden afebrilen Woche mit dem Verlauf der Kurve in der Woche vor der Vakzination und vor dem Eintreten des Fiebers in den Grippefällen, so findet man an dem zusammengelegten Material folgendes:

1) In der Fieberper.: in 24 Fällen unverändert, in 31 Fällen gesteigerte, in 76 Fällen verminderte Gewichtszunahme.

2) In der postfebrilen Periode: In 33 Fällen unverändert, in 21 Fällen gesteigerte, in 77 Fällen verminderte Gewichtszunahme.

Aus dieser Zusammenstellung eines Materials, bei dem soweit als möglich andere wirksame exogene Faktoren als die fragliche Infektion ausgeschlossen waren, scheint hervorzugehen, dass die betreffenden schädigenden Momente an der Gewichtskurve ablesbare Wirkungen mit sich bringen, und zwar nicht nur in der febrilen und postfebrilen Periode, sondern, was die Vakzination betrifft, bereits in der präfebrilen.

Ferner wurde die Anzahl der Fälle, welche wegen akuter Ernährungsstörungen (mittelschwere und schwere Dyspepsien mit und ohne Intoxikationssymptome) in Behandlung gestanden hatten, in der Weise, wie es Tabelle 13 zeigt, zusammengestellt, je nach dem Fehlen oder Vorhandensein von unmittelbar

Tabelle 13.

Akute Ernährungsstörungen (Dyspepsie, Intoxikation) 1915—1922.

Abteilung	Ohne gleichzeitige Symtome von Infektion	Mit gleichzeitigen Symtomen von Infektion	Summe
Kinderheim-Abteilung 1915—1922	20 (+ 1?)	91 (+ 6?)	111 (+ 7?)
Klinische Abteilung 1919—1922	27	52 (+ 5?)	79 (+ 5?)
Summe	47 (+ 1?)	143 (+ 11?)	190 (+ 12?)

vorausgehenden oder gleichzeitigen Symptomen einer akuten parenteralen Infektion. — Aus dieser Tabelle geht hervor, dass bei den betreffenden Ernährungsstörungen in 143 von 190 Fällen, also in nicht weniger als 75 % sämtlicher Fälle deutliche Symptome einer parenteralen Infektion vorlagen. (Die letztgenannte Zahl ist sicherlich zu niedrig, da, nach den Krankengeschichten zu urteilen, in nicht so wenigen Fällen den Symptomen einer vorhergegangenen Infektion nicht besonders nachgeforscht worden war und das Vorhandensein oder Fehlen von Symptomen einer gleichzeitigen Infektion nicht immer verzeichnet ist.) Auch wenn die betreffende Infektion in manchen von diesen Fällen nicht als einziges ursächliches Moment betrachtet werden kann, so dürfte diese Zusammenstellung doch die ungemein häufige Koinzidenz zwischen Symptomen einer parenteralen Infektion und einer akuten Ernährungsstörung illustrieren. Im Material des allgemeinen Kinderheimes [111 (+ 7?) Fälle] handelte es sich bei der unvergleichlich grösseren Zahl der Fälle akuter Ernährungsstörung um im Kinderheime liegende Kinder, bei

welchen man es als ausgeschlossen betrachten kann, dass das ätiologische Moment in einer ungeeigneten Ernährung zu suchen wäre. Die obige Zusammenstellung scheint in hohem Grad dafür zu sprechen, dass man der parenteralen Infektion eine dominierende Bedeutung als auslösendes Moment für die Entstehung akuter Ernährungsstörungen beimessen muss.

2) Eigene Untersuchungen.

Aus dem vorstehenden Bericht über die wichtigeren bisher ausgeführten Arbeiten über den Einfluss der parenteralen Infektion auf den Stoffwechsel des Säuglings geht hervor, dass unsere Kenntnisse darüber sich ausschliesslich von Untersuchungen herleiten, die an künstlich ernährten Kindern mit mehr minder schlechtem Gesundheitszustand vorgenommen wurden. Es fehlt uns also hier die feste Grundlage, welche die Kenntnis über die Reaktionsverhältnisse des natürlich ernährten, gesunden Kindes bei Infektion gewährt. Durch die eigenen Studien des Verfassers, die an den im vorigen beschriebenen, völlig gesunden, natürlich ernährten Säuglingen ausgeführt worden sind, wird ein Beitrag zur Ausfüllung dieser Lücke in unserem Wissen geliefert. Ausserdem erhalten wir dadurch einen festeren Ausgangspunkt als bisher für weitere und erweiterte Studien auf den hierhergehörigen Gebieten.

Betreffs des Versuchsmaterials und der Versuchsanordnung sei auf die diesbezügliche Schilderung auf S. 217 verwiesen.

Der Einfluss der Vakzineinfektion und der Typhusvakzination auf den Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz wird je für sich besonders geschildert, und daran schliesst sich ein Vergleich zwischen den Resultaten der verschiedenen Eingriffe. Um die Arbeit nicht allzu stark mit Tabellen zu belasten, war Verf. gezwungen, die Analysenresultate betreffs der verschiedenen Substanzen für beide Studien auf gemeinsamen Tabellen zusammenzustellen, von welchen die Mehrzahl am Schlusse des Textes gebracht wird (Tab. 16—31). — Die Figuren, welche die in Perzenten berechnete Verschiebung der (»scheinbaren») Resorption und Retention für die einzelnen Substanzen während der verschiedenen Perioden ausweisen,

wurden indes, um die Arbeit leichter lesbar zu machen, in den Text selbst eingefügt. Ausserdem werden hier die für dieselben Stoffe gefundenen, pro 24 Stunden berechneten Zahlen für die Ausscheidung durch Urin und Fäzes angegeben. Auch dabei werden die Resultate der Untersuchung über die Wirkung der Vakzineinfektion und der Typhusvakzination auf derselben Figur wiedergegeben.

A. Der Stoffwechsel bei der Vakzineinfektion.

Die Kenntnisse über den Stoffwechsel während der gewöhnlichen Vakzination scheinen sich nach den gebräuchlichen Handbüchern wie Kraus-Brugsch, Mohr-Stähelin, Pfaundler-Schlossman u. a. oder nach mehr speziellen Arbeiten wie denen von Süpfle und Jochmann zu urteilen, auf die durch von Jaksch und speziell durch Sobotka nachgewiesene Vermehrung der Stickstoffausscheidung während des Fieberstadiums zu beschränken. Sobotka veröffentlichte 1893 seine Studien, einerseits über das Verhalten der Temperatur und der Blutkörperchen bei der Vakzination, andererseits über die Ausscheidung von Chlor und Stickstoff im Urin. Die Untersuchungen, welche betreffs der letztgenannten Substanzen an 7 Fällen von Kindern im Alter von 3—7 Jahren ausgeführt waren, lieferten keine Stütze für die Annahme des Vorhandenseins ausgesprochener Veränderungen bezüglich der Chlorausscheidung. Bei zwei Fällen hatte er indes eine verminderte Chlorausscheidung während der Fieberperiode selbst beobachtet; ferner war in den nächsten Tagen nach derselben im allgemeinen eine Vermehrung der Chlorausscheidung nachzuweisen gewesen. — Dagegen fand sich im Zusammenhang mit dem Fieber konstant durch 1—3 Tage eine gesteigerte Stickstoffausscheidung, die meist am 10. Tage nach Ausführung der Vakzination ihr Maximum erreichte. Diese Steigerung wird von Sobotka mit einer vorhergehenden, schon im fieberfreien Stadium einsetzenden Leukozytose in Zusammenhang gebracht. Durch gesteigerten Leukozytenzerfall, der sich in einer späteren, mit dem Fieber gleichzeitigen Ver-

minderung der Zahl der weissen Blutkörperchen abspiegelt, sollte die gesteigerte Stickstoffausscheidung zustandekommen. In einigen Fällen konnte auch nach dem Fieber durch einen Tag oder durch mehrere eine vermehrte Stickstoffausfuhr konstatiert werden.

Die untersuchten Kinder standen die ganze Zeit hindurch auf gleichartiger Kost, die indes nicht auf ihren Gehalt an Stickstoff und Chlor hin analysiert wurde.

Meinen Beobachtungen über den Einfluss der Vakzineinfektion auf den Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz liegen die Perioden II—V verglichen mit der Normalperiode I zugrunde (siehe Fig. 3 —5). — Mit Ausnahme der ersten 24 Stunden nach der Vakzination, während welcher man übrigens aus mancherlei Gründen keine deutliche Wirkung auf den Stoffwechsel erwarten kann, umfassen die Beobachtungen die ganze Zeit bis einschliesslich dem 3. fieberfreien Tag nach dem Ende des Vakzinationsfiebers. Der Umstand, dass die Periodeneinteilung, wie früher erwähnt, der Temperaturkurve mit Hinsicht auf das Fieber oder die Fieberfreiheit folgte, brachte es mit sich, dass die einzelnen Perioden von verschiedener und meist sehr kurzer Dauer wurden. Auch wenn für die Wahl der Perioden ein anderer Einteilungsgrund zur Anwendung gekommen wäre, hätten sie nach Ansicht des Verfs. doch relativ kurz genommen werden müssen, um dadurch die Entdeckung eventueller Verschiebungen im Stoffwechsel von mehr weniger kurzdauernder Art zu ermöglichen. Hätte man die Perioden länger gewählt, so würden die betreffenden Veränderungen, da die Analysen an dem durch die ganze Periode gesammelten Material ausgeführt werden mussten, sicherlich weniger markant oder vielleicht überhaupt gar nicht in den Analyseresultaten zum Ausdruck gekommen sein. Der Umstand, dass die Perioden unmittelbar aufeinander folgen, dass die Zufuhr während derselben quantitativ so gut wie gleich ist, und dass die Darmentleerung ziemlich gleichmässig vor sich geht, dürfte in hohem Grad geeignet sein, die Entstehung zufälliger Abweichungen im Stoffwechselverlauf zu vermindern,

deren Vorkommen unter anderen Verhältnissen Beobachtungen unter möglichst langen Versuchsperioden notwendig machen.

Ich habe vielmehr allen Anlass anzunehmen, dass gerade die Anwendung dieser relativ kurzen Perioden es ermöglichte, gewisse Veränderungen im Umsatz der verschiedenen Substanzen zu konstatieren und zu erkennen, dass sich diese Veränderungen für die verschiedenen Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Eingriff manifestierten. Vom letztgenannten Standpunkt könnte man vielleicht einwenden, dass die Analysen am besten alle 24 Stunden hätten gemacht werden sollen. Abgesehen von einer unerhörten Analysenarbeit würde ein derartiges Verfahren vor allem in Hinsicht auf die kleinen Mengen von Trockenfäzes pro 24 Stunden beim Säugling ein ungenügendes Ausgangsmaterial für die Ausführung sämtlicher erforderlicher Analysen gegeben haben. — Bei Prüfung der Resultate aus den verschiedenen Perioden dieser Untersuchung dürfen dieselben weniger als selbständiger Ausdruck eines gerade für diese bestimmten Perioden charakteristischen Verhaltens betrachtet werden, sondern als Indikatoren für die Tendenzen der einzelnen Substanzen, während verschiedener Zeitabschnitte *der gesammten Beobachtungszeit* nach der einen oder der anderen Richtung vom Normalumsatz abzuweichen.

a) **Fettumsatz** (Tab. 14 und 15).

Wie aus der Tab. 14 hervorgeht, ist die Fettzufuhr im Falle I, Kind Sv. E., während der Perioden II und III (Latenzstadium und Initialfieber) unbedeutend geringer als die Zufuhr in der Normalperiode, wogegen in der Periode IV und V (dem eigentlichen Fieberstadium und der postfebrilen Periode) ca. 4 g mehr Fett zugeführt werden als in der entsprechenden Normalperiode. Ein Vergleich zwischen den Perioden III und IV—V zeigt eine Mehrzufuhr für die letzteren Perioden von nahezu 7 g; also eine nicht unbeträchtliche Vermehrung. Man kann jedoch keineswegs sagen, dass dies die Variationsmöglichkeiten unter normalen Verhältnissen überschreitet oder eine Totalzufuhr von Fett über das Nor-

Tabelle 14. *Fettstoffwechsel. Fall I. Sv. E.* (Auf 24 Stunden berechnet.)

Tabelle 14. *Fettstoffwechsel. Fall I. Sv. E.* (Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Resorption (absolute Zahl)	Resorption (Prozent der Zufuhr)	Fettverteilung im Kot											
					Gesamtfett	Neutralfett	Neutralfett und freie Fettsäuren	Freie Fettsäuren: höhere	Freie Fettsäuren: niedere	Gebundene Fettsäuren (Seifen)	Gesamtfett % des Kotes	Neutralfett % des Gesamtfettes	Neutralfett und freie Fettsäuren % des Gesamtfettes	Freie Fettsäuren: höhere % des Gesamtfettes	Freie Fettsäuren: niedere % des Gesamtfettes	Gebundene Fettsäuren % des Gesamtfettes
	I	35,30	34,10	96,60	1,198	0,425	1,096	0,670	0,001	0,102	21,33	35,48	91,49	55,93	0,08	8,51
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	34,75	33,92	97,61	0,832	0,326	0,769	0,442	0,001	0,063	16,25	39,18	92,43	53,13	0,12	7,57
	III	33,12	31,95	96,47	1,163	0,403	0,908	0,503	0,002	0,255	26,64	34,65	78,07	43,25	0,17	21,93
	IV	39,92	38,63	96,77	1,288	0,517	1,182	0,663	0,002	0,106	19,71	40,14	91,77	51,48	0,15	8,23
	V	39,15	37,37	95,45	1,781	0,746	1,702	0,953	0,003	0,079	21,11	41,89	95,56	53,51	0,16	4,44
Typhusvakzinefieber	VI	40,91	39,63	96,58	1,380	0,529	1,312	0,781	0,002	0,068	22,72	38,33	95,07	56,59	0,15	4,93

Tabelle 15. *Fettstoffwechsel. Fall II. O. G.* (Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Resorption (absolute Zahl)	Resorption (Prozent der Zufuhr)	Fettverteilung im Kot											
					Gesamtfett	Neutralfett	Neutralfett und freie Fettsäuren	Freie Fettsäuren		Gebundene Fettsäuren (Seifen)	Gesamtfett % des Kotes	Neutralfett % des Gesamtfettes	Neutralfett und freie Fettsäuren % des Gesamtfettes	Freie Fettsäuren		Gebundene Fettsäuren % des Gesamtfettes
								höhere	niedere					höhere % des Gesamtfettes	niedere % des Gesamtfettes	
	I	31,27	30,47	97,44	0,797	0,300	0,656	0,355	0,001	0,141	17,71	37,64	82,31	44,54	0,13	17,69
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	32,55	31,60	97,08	0,951	0,445	0,792	0,342	0,005	0,159	19,75	46,79	83,28	35,96	0,53	16,72
	III	31,92	31,01	97,15	0,907	0,433	0,835	0,401	0,001	0,072	16,33	47,74	92,06	44,21	0,11	7,94
	IV	30,28	29,27	96,66	1,012	0,389	0,970	0,579	0,002	0,042	17,96	38,44	95,85	57,21	0,20	4,15
	V	28,32	27,34	96,54	0,980	0,453	0,935	0,481	0,001	0,045	14,97	46,22	95,41	49,08	0,11	4,59
Typhusvakzinefieber	VI	28,20	26,97	95,64	1,237	0,492	1,171	0,677	0,002	0,066	17,86	39,77	94,66	54,73	0,16	5,34

male bedeutet (vgl. S. 237). Was andererseits die Zufuhr im Fall II, Kind O. G., betrifft, so findet man aus Tab. 15, dass die Zufuhr hier etwas niedriger liegt als im Fall I, und dass die Zufuhr während der verschiedenen Perioden praktisch genommen die gleiche ist, wenn sich auch betreffs der Perioden IV und V eine unbedeutende Senkung geltend macht; also ein gewisser Gegensatz zum Verhalten im Fall I. — Ein Studium der Ziffern für die Fettresorption zeigt das für beide Fälle übereinstimmende, bemerkenswerte Resultat, dass dieselbe während aller Perioden sehr gute und konstante Werte aufweist, 95—97 %; also völlig gleiche wie während der Normalperioden, 96—97 %. Eine deutliche perzentuelle Verschlechterung der Fettresorption mit steigender Fettzufuhr im Falle I während der Perioden IV und V lässt sich hier nicht nachweisen, im Gegensatz zu den Resultaten LINDBERG's, der bei seiner Untersuchung die Resorption bei einer Vermehrung der Fettzufuhr mit etwas über 6 g pro Tag perzentuell verschlechtert fand. Der Fettgehalt der Fäzes variiert im Falle I zwischen 16 und 27 % der Trockenfäzes gegen 21 % in der Normalperiode. Im Falle II sind die entsprechenden Ziffern 15—20 % gegen 18 % in der Nomalperiode. Charakteristische Veränderungen des perzentuellen Fettgehalts der Fäzes können in den einzelnen Perioden nicht nachgewiesen werden, und zwar auch nicht während der Perioden IV und V im Fall I mit der hier erhöhten Fettzufuhr.

Betreffs der Verteilung des Fäzesfetts auf seine verschiedenen Komponenten geht aus den Tabellen hervor, dass sich ebenso wie bei den Normalperioden das Überwiegen der freien höheren Fettsäuren in allen Perioden geltend macht, mit Ausnahme der Perioden II und III des Falles II, wo sich Neutralfett in etwas grösserer Menge vorfindet als höhere Fettsäuren. Die niedrigeren Fettsäuren haben bei der angewendeten Methode, von deren Mangelhaftigkeit betreffs der Analyse dieser Bestandteile schon früher die Rede war, in allen Perioden sehr niedrige Werte gegeben, und sollen hier nicht in Diskussion gezogen werden. Sichere charakteristische Verschiebungen bezüglich des Neutralfetts und der freien

höheren Fettsäuren lassen sich aus den Analyseresultaten nicht herauslesen; dagegen macht sich bei den Werten für die gebundenen Fettsäuren, die Seifen, in beiden Fällen in der Periode V, also in der postfebrilen Periode, eine Tendenz zur Senkung geltend. Auch die Periode IV, die febrile, zeigt im Fall II einen niedrigen Wert für Seifen, im Falle I aber lässt sich ein entsprechender Befund nicht sicher nachweisen.

b) **Stickstoffumsatz** (Tab. 16 und 17, Fig. 6).

Die Stickstoffzufuhr weist praktisch genommen in beiden untersuchten Fällen während der ganzen Versuchszeit in allen Perioden konstante Ziffern auf (vgl. Tab. 16 und 17). So macht die Differenz zwischen der höchsten und niedrigsten Zufuhr im Falle I 0,10 g und im Falle II 0,07 g aus. Der in den Fäzes gefundene Stickstoff, wie früher hervorgehoben zum überwiegenden Teil aus dem Digestionssekret stammend, hält sich im Vergleich zur Normalperiode in den ersten Perioden II und III ungefähr auf gleichem Niveau, zeigt dann, besonders im Falle I, während der folgenden Perioden IV und V, der febrilen resp. postfebrilen, eine gewisse Steigerung, mit dem höchsten Wert für die letztgenannte. Eine gewisse, wenn auch höchst unbedeutende Tendenz zur Steigerung ist auch im Falle II zu merken, auch hier mit einem Maximum in der postfebrilen Periode V. Aus Tab. 16 und 17 und aus Fig. 6 geht hervor, wie der Resorptionsperzentsatz im Fall I während der Perioden IV und V unbedeutend sinkt; im Fall II findet sich dagegen keine ähnliche Senkung. Inwiefern die Berechnungsart der Stickstoffresorption sowie im folgenden der Resorption gewisser Mineralstoffe berechtigt ist, darüber sei auf den früher (S. 244, 248—249) gemachten Vorbehalt verwiesen.

Schon während des initialen Fieberstadiums, der Periode III, tritt eine Steigerung der Stickstoffausfuhr mit dem Urin ein, die in beiden Fällen den Höhepunkt während des eigentlichen Floritionsfiebers, der Periode IV erreicht. Auch während der postfebrilen Periode V liegen die Ziffern für die Stickstoffausfuhr noch bedeutend über den N-Werten der Normalperioden.

Die Stickstoffretention weist eine im Falle II schon in

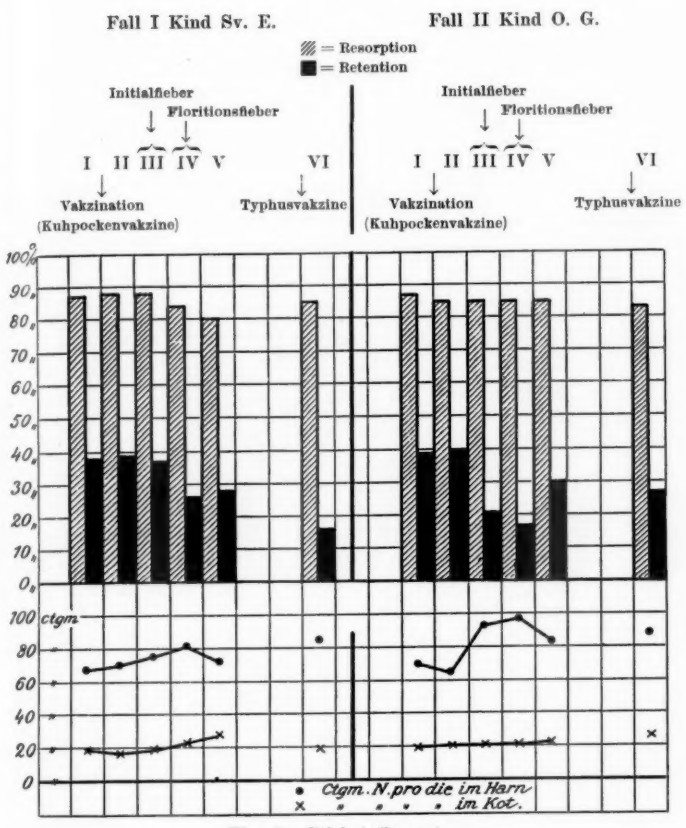


Fig. 6. Stickstoffumsatz.

der Periode III eintretende Verschlechterung auf, die in beiden Fällen während des Floritionsfiebers, der Periode IV, ihr Maximum erreicht (im Fall I 26 % gegen 38 % normal; im Falle II 17 % gegen 39 % normal). Während der postfebrilen Periode V tritt dann eine Verbesserung der Stickstoffbilanz ein, aber die Retention steht noch bedeutend unter der normalen, 28 und 30 % gegen 38 und 39 %.

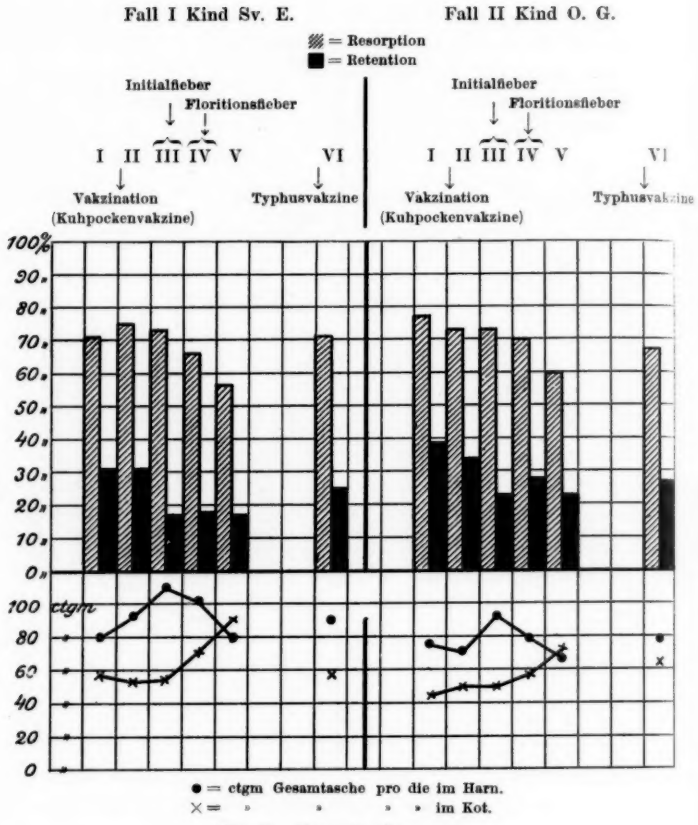


Fig. 7. Gesamtascheumsatz.

c) Mineralumsatz.

Gesamtascheumsatz (Tab. 18 und 19; Fig. 7).

Eine Durchsicht der Tab. 18 und 19 für die Gesamtaschebilanzen zeigt, dass die Zufuhr während der einzelnen Perioden II—V, verglichen mit der Normalperiode I, ziemlich gleichförmig ist. Die Differenz zwischen der höchsten und der niedrigsten Zufuhr beträgt im Falle I 0,15 und im Falle

II 0,14 g. Während der Perioden IV und V tritt in beiden Fällen eine bedeutende Steigerung in der Ausscheidung der Mineralsubstanzen mit den Fäzes ein, mit den Maximalwerten in der postfebrilen Periode V. Die Ziffern sind hier 0,901 resp. 0,725 g gegen 0,569 resp. 0,454 g pro 24 Stunden für die Normalperiode. Wie die Tab. 18 und 19 und Fig. 7 zeigen, bringt dies eine Verschlechterung der »Resorption» der Mineralsubstanzen während der Perioden IV und V mit sich. Perzentuell sinken die Ziffern für die »Resorption» von 71 resp. 77 % unter normalen Verhältnissen auf 56 resp. 60 % in der Periode V.

Betrachtet man wieder die renale Ausscheidung der Mineralsubstanzen, so findet man hier eine, beim Fall I schon in der Periode II beginnende Steigerung der Mineralwerte, die in beiden Fällen ihr Maximum während des Initialfiebers, der Periode III erreicht. Während der folgenden Periode IV, der Zeit des Floritionsfiebers werden die Ziffern kleiner, liegen aber fortdauernd höher als die Normalwerte, um in der folgenden postfebrilen Periode V bis zu denselben herabzusinken oder sogar, wie im Fall II, unter die Norm herunterzugehen. Das Resultat wird, dass die Mineralausscheidung mit den Fäzes in der Periode V diejenige durch den Urin übersteigt.

Die Retention der Mineralsubstanzen zeigt infolge der oben referierten Umstände eine Verschlechterung, und zwar in der Periode III infolge gesteigerter renaler Ausscheidung, in der Periode IV infolge gesteigerter Ausscheidung durch Urin und Stuhl und endlich während der Periode V nur durch erhöhte Ausfuhr durch den Darm. Die perzentuelle Retention sinkt von den Normalwerten 31 bezw. 39 % auf 17—18 bezw. 23—28 %. — Es wird später gezeigt werden, dass die hauptsächliche Ursache dieser Fluktuationen in einer frühzeitig einsetzenden Ausscheidung des Natriums und Chlors mit dem Urin und in einer späteren Steigerung der Kalk- und Magnesiumelimination mit den Fäzes liegt.

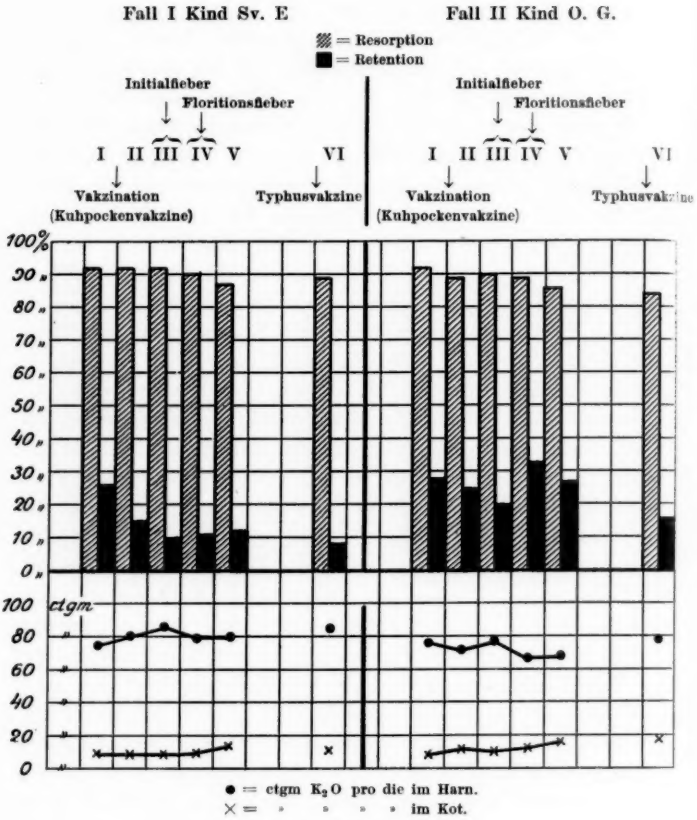


Fig. 8. Kaliumumsatz.

Kaliumumsatz (Tab. 20 und 21; Fig. 8).

Die Differenz zwischen der höchsten und geringsten K_2O-Zufuhr während der verschiedenen Perioden I—V ist, wie aus den Tabellen 20 und 21 hervorgeht, sehr gering, im Fall I 0,072 g und im Fall II 0,044 g. Die Ausscheidung mit den Fäzes und dem Urin zeigt während der einzelnen Perioden keine bedeutenderen Fluktuationen. Während der Periode

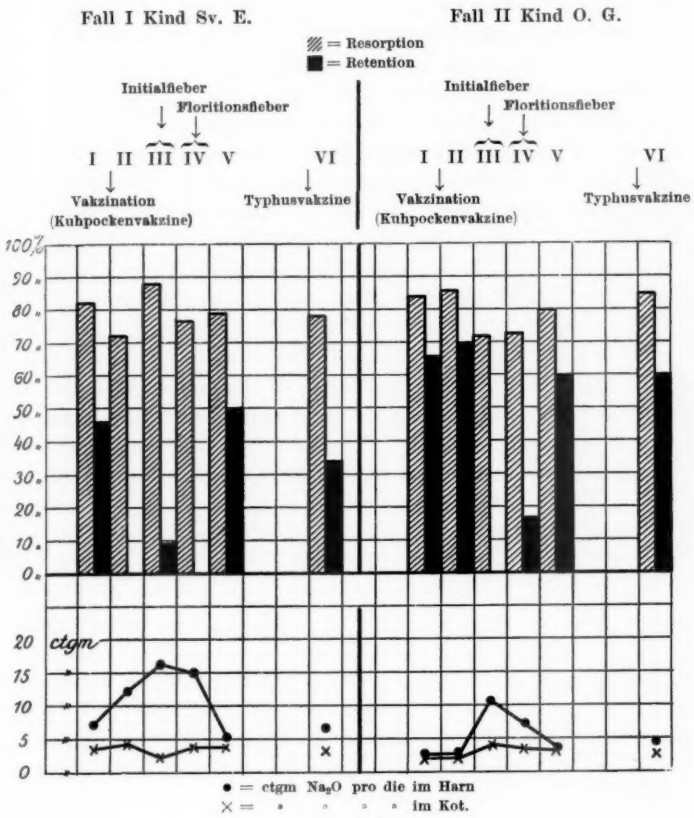


Fig. 9. Natriumumsatz.

V ist jedoch eine Tendenz zur Steigerung des K_2O-Wertes in den Fäzes zu merken, die auch in einer etwas verschlechterten Resorption für diese Periode resultiert, perzentuell 87 bezw. 86 % gegen 92 % in den Normalperioden. Für die übrigen Perioden ist der Perzentsatz der Resorption praktisch genommen derselbe wie während der Normalperioden. Auch die Ziffern für die renale Ausscheidung differieren nur sehr un-

bedeutend; die stärkste Ausscheidung findet in beiden Fällen während des Initialfiebers, der Periode III, statt, in der wir auch die perzentuell niedrigste Retention sehen, 10 bezw. 20 % gegen 26 bezw. 28 % in den Normalperioden. Während im Fall I die perzentuelle Retention während sämtlicher Perioden II—V geringer ist als während der Normalperiode, findet sich im Falle II während der Periode IV, der Floritionsfieberperiode, eine absolut und perzentuell stärkere Retention als in der entsprechenden Normalperiode. Die Erklärung hierfür liegt zunächst in einer relativ grossen Zufuhr und einer relativ kleinen Ausscheidung mit dem Urin.

Natriumumsatz (Tab. 22 und 23; Fig. 9).

Während der Kaliumumsatz keine stärkeren Veränderungen im Anschluss an die Vakzination zeigte, findet man dagegen betreffs des Natriumumsatzes, dass die Vakzination, man kann beinahe sagen, gewaltsame Veränderungen hervorbringt. In bezug auf die zugeführte Menge Na_2O in den verschiedenen Perioden liegen hier etwas grössere Differenzen zwischen höchster und geringster Zufuhr im Verhältnis zu der absoluten Grösse der Zufuhr vor, als bei den früher besprochenen Substanzen. Im Fall I beträgt die höchste Zufuhr von Na_2O 0,207 g, die geringste 0,149 g; die Differenz also 0,058 g; im Fall II sind die entsprechenden Ziffern 0,169 und 0,126 g mit einer Differenz von 0,043 g. — Die mit den Fäzes ausgeschiedene Menge Na_2O ist während der verschiedenen Perioden ungefähr unverändert. In der Periode III beim Fall II ist die Ausscheidung von Na_2O mit den Fäzes relativ gross, ebenso wie die Mengen Na_2O während der folgenden Perioden IV und V etwas über dem Wert der Normalperiode liegen. Ein analoges Verhalten in den entsprechenden Perioden bei Fall I liegt jedoch nicht vor. — Umso bemerkenswerter sind die Variationen in der renalen Na_2O-Ausscheidung. Wie aus Fig. 9 hervorgeht, tritt im Fall I schon in der afebrilen Periode II, im Falle II erst in der Periode III eine höchst bedeutend gesteigerte Natriumausfuhr mit dem Urin ein, die in beiden Fällen ihr Maximum während der initialen

Fieberperiode, der Periode III erreicht. Die darauffolgende eigentliche Fieberzeit, die Periode IV mit dem Floritionsfieber, zeigt etwas niedrigere Werte, aber doch bedeutend höhere als die der Normalperiode. In der anschliessenden fieberfreien Periode V ist die renale Natriumausscheidung wieder bis ungefähr zu den gleichen oder etwas niedrigeren Werten gesunken, wie sie in den Normalperioden vorhanden waren.

Die absoluten und perzentuellen Ziffern für die Na_2O-Resorption halten sich mit vergleichsweise recht unbedeutenden Variationen im grossen und ganzen unverändert und zeigen in keiner Periode etwas für beide Fälle charakteristisches. Was die Retention betrifft, so tritt in beiden Fällen während der Perioden III und IV eine Verschlechterung ein bis zu dem Grade, dass sie im Falle I während der Periode IV zu einem Na_2O-Verlust von 0,029 g führt, und dass im Falle II die Ein- und Ausfuhr für diese Periode IV gleich gross werden. Was den Fall I betrifft, so tritt hier, wie oben gesagt, schon während der Periode II eine gesteigerte renale Ausfuhr von Na_2O ein, welche zusammen mit einer relativ niedrigen Na_2O-Zufuhr in einem Natriumverlust von 0,017 g für diese Periode resultiert. Zu dieser schon während der Latenzperiode II eintretenden Verschlechterung in der Na_2O-Retention findet sich im Fall II nicht die Andeutung einer Analogie. Beiden Fällen gemeinsam ist wieder die sehr kräftige Retention von Na_2O in der postfebrilen Periode V. Nach dem Natriumverlust im Fall I und der stark herabgesetzten Retention in Fall II während der eigentlichen Fieberperiode IV, stellt sich der Natriumumsatz auf Werte ein, die, was die Retention betrifft, denjenigen der Normalperioden entsprechen oder sie sogar übersteigen.

Kalziumumsatz (Tab. 24 und 25; Fig. 10).

Die Zahlen für die CaO-Zufuhr sind in beiden untersuchten Fällen ziemlich nahe übereinstimmend, ebenso in den verschiedenen Perioden. So beträgt die Differenz zwischen der höchsten und niedrigsten CaO-Zufuhr im Falle I 0,011 g und im Falle II 0,015 g. — Die renale Ausscheidung zeigt

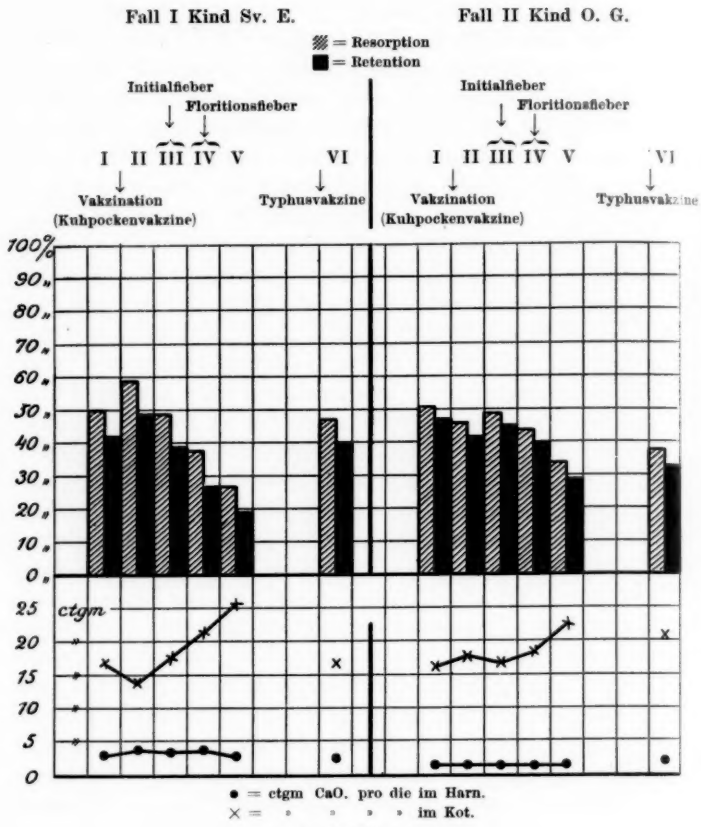


Fig. 10. Kalziumumsatz.

niedrige Werte, besonders im Falle II, wo die CaO-Werte im Urin ungefähr halb so gross sind wie im Falle I. In keinem der Fälle ist ein Effekt der Vakzination auf die CaO-Ausfuhr mit dem Urin zu merken. Dieselbe ist während der verschiedenen Perioden praktisch genommen vollständig unverändert. Hauptsächlich vollzieht sich die Kalziumelimination durch den Darm. Es tritt hier während der Floritionsfieberperiode IV

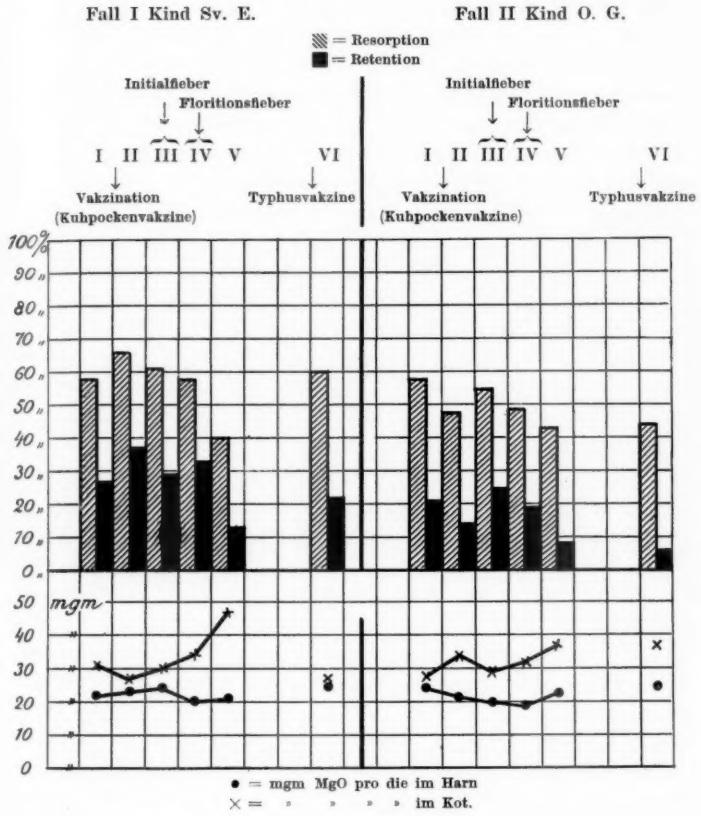


Fig. 11. Magnesiumumsatz.

in beiden Fällen eine gesteigerte Kalziumausscheidung mit den Fäzes ein, die in der folgenden postfebrilen Periode V ihre höchsten Werte erreicht; im Fall I 0,255 g gegen 0,169 g in der Normalperiode, im Fall II 0,226 g gegen 0,162 g in der Normalperiode. Als Resultat ergibt sich daraus eine verschlechterte »Resorption« und Retention während der Perioden IV und V. Die niedrigsten Retentionswerte werden in der

letzteren, fieberfreien Periode V mit 0,067 g bezw. 0,100 g gegen 0,144 g im Fall I und 0,153 g im Fall II in der Normalperiode erreicht. Wie aus den Tabellen 24 und 25 und aus Fig. 10 hervorgeht, ist die Steigerung der CaO-Ausfuhr während der Perioden IV und V im Fall I relativ stärker als während der entsprechenden Perioden im Fall II. Als mitwirkenden Faktor zu diesem stärkeren Ausschlag auf der Kurve im ersteren Falle könnte man sich die Vermehrung der Fettzufuhr denken, welche sich, wie oben erwähnt, während der fraglichen Perioden vorfand. Mehrere Verfasser, darunter betreffs des Brustkindes LINDBERG, glaubten bekanntlich bei Untersuchungen über den Einfluss einer erhöhten Fettzufuhr, eine Steigerung der Kalziumausfuhr mit den Fäzes konstatieren zu können. — Im Fall II dagegen ist die Fettzufuhr während der Perioden IV und V um 1 g resp. 3 g niedriger als während der Normalperiode. Trotzdem tritt während der fraglichen Perioden, wie oben erwähnt, eine Steigerung der CaO-Elimination mit den Fäzes ein, welche nur unbedeutend geringer ist als diejenige der entsprechenden Perioden im Fall I. Man dürfte demzufolge sagen können, dass die gesteigerte CaO-Ausscheidung mit den Fäzes ein Effekt der vorhandenen Infektion ist, wenn auch für den Fall I ein mitwirkender Faktor in Form einer vermehrten Fettzufuhr nicht ausgeschlossen werden kann.

Magnesiumumsatz (Tab. 26 und 27; Fig. 11).

Die MgO-Zufuhr ist im Falle I am niedrigsten in der Periode I mit 0,073 g und am höchsten in der Periode IV mit 0,081 g, also eine Differenz von 8 mg. Im Fall II ist die grösste Zufuhr diejenige der Periode I mit 0,066 g und die niedrigste die der Periode IV mit 0,063 g; also eine Differenz von nur 3 mg. Die Magnesiumelimination geschieht ebenso wie beim Kalzium zum überwiegenden Teil durch den Darm, wenn auch hier das Vorwiegen des enteralen Weges recht unbedeutend ist. (Siehe Fig. 11. Die betreffenden Werte sind hier in mg ausgedrückt!) Die renale Magnesiumausfuhr ist während der verschiedenen Perioden nahezu un-

verändert. Was die Elimination durch den Darm betrifft, so tritt in der postfebrilen Zeit, in der Periode V, in beiden Fällen eine Steigerung derselben ein. Auch für die vorhergehende Periode liegen die MgO-Werte in den Fäzes höher als in den Normalperioden und der nächstvorausgehenden Periode III. Die Magnesiumausscheidung durch den Darm scheint also durch den Eingriff in derselben Weise beeinflusst zu werden wie die CaO-Ausscheidung. — Die »Resorption» und Retention zeigen während der postfebrilen Periode V eine deutliche Verschlechterung. Perzentuell ist die »Resorption» und Retention, wie aus der Fig. 11 hervorgeht, in dieser Periode V am niedrigsten, während sich die Perzentziffern für die »Resorption» und Retention in den vorhergehenden Perioden in der Nähe der Normalwerte halten, ohne etwas für beide Fälle charakteristisches zu zeigen.

Phosphorumsatz (Tab. 28 und 29; Fig. 12).

Die P_2O_5-Zufuhr ist während des Versuches bei beiden Kindern sehr nahe übereinstimmend, ebenso wie die Zufuhr während der verschiedenen Perioden äusserst gleichmässig ist. Die Differenz zwischen höchster und niedrigster Zufuhr beträgt im Fall I 0,041 g und im Fall II 0,032 g. — Die Ausfuhr mit den Fäzes ist im Fall I während der Perioden II—IV gegen jene der Normalperiode ungefähr unverändert. Während der folgenden Periode V tritt eine recht starke Vermehrung derselben ein, welche vielleicht mit der relativ starken CaO-Ausscheidung in der gleichen Periode (siehe oben) in Zusammenhang gebracht werden kann. — Im Falle II ist die Ausfuhr gleichmässiger; doch ist auch hier eine, wenn auch unbedeutende Tendenz zur Steigerung der P_2O_5-Ausfuhr in den Perioden IV und V zu merken. Die starke Steigerung der Ausfuhr mit den Fäzes während der Periode V im Fall I führt eine, perzentuell bis 67 % — gegen 80 % in der Normalperiode — verschlechterte Resorption herbei. Im Falle II sind die entsprechenden Ziffern 76 % und 81 %. — Wenn die Analysen betreffs der enteralen P_2O_5-Elimination nicht für beide Fälle übereinstimmende und völlig deutliche Resultate

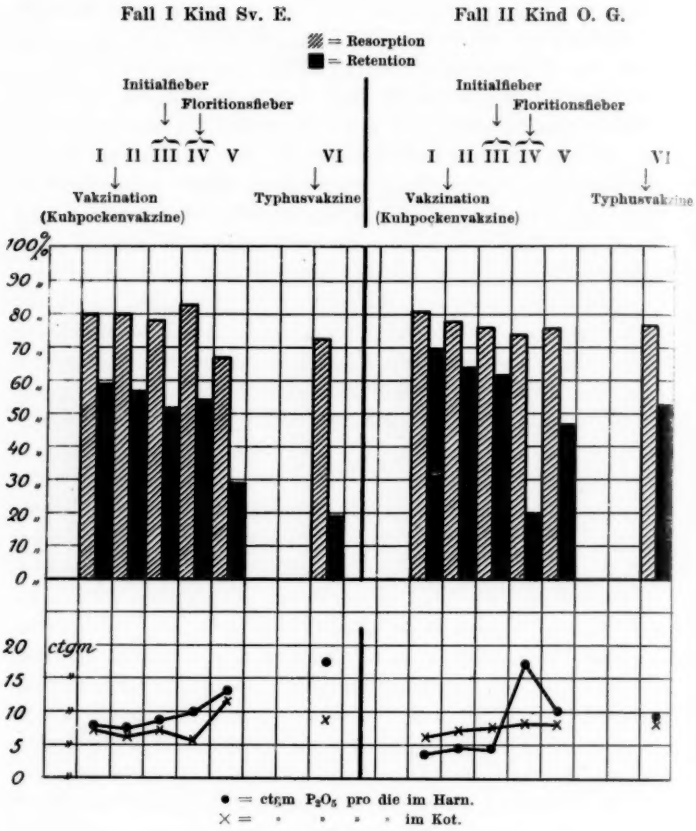


Fig. 12. Phosphorumsatz.

liefern, so ist dagegen der Ausschlag, der betreffs der Einwirkung der Vakzination auf die renale Ausscheidung bei ihnen erhalten wird, viel augenfälliger. Aus Tabelle 28 und 29 und aus Fig. 12 geht hervor, wie sich während der Floritionsfieberperiode IV und der folgenden fieberfreien Periode V eine, besonders im Falle II bedeutende Steigerung in der Ausscheidung mit dem Urin einstellt. Das Maximum der

Ausscheidung fällt indes bei den beiden Fällen in verschiedene Perioden, im Falle I in die Periode V, im Falle II bereits in die Periode IV. Das führt dazu, dass die niedrigste Retention im Falle I absolut und perzentuell, in der Periode V vorliegt, 0,103 g und 29 % gegen 0,211 g und 59 % normal. Der Fall II zeigt dagegen schon in der Periode IV die niedrigsten Retentionswerte 0,065 g und 20 % gegen 0,234 g und 70 % normal. In diesem Fall macht sich jedoch die verschlechterte Retention auch während der Periode V geltend. Der graduelle Unterschied, der zwischen Fall I und II in dem stärkeren und frühzeitigeren Auftreten des maximalen Effekts bezüglich des Phosphorumsatzes im Fall II zum Ausdruck kommt und der aus dem oben Gesagten und aus den Tabellen 28, 29 und aus Fig. 12 hervorgeht, scheint mir zunächst mit ähnlichen Verschiedenheiten betreffs des N-Umsatzes in Zusammenhang gebracht werden zu können. Auch dieser wird im Fall II bedeutend stärker und ausgesprochen früher als im Falle I beeinflusst. Der gesteigerte Eiweissverbrauch — so könnte man nach diesem Gedankengang annehmen — würde eine Vermehrung der phosphorhaltigen Zerfallsprodukte veranlassen, die dann, mit dem Urin eliminiert, diese Vermehrung der Phosphorwerte erzeugten. Eine andere denkbare Möglichkeit wäre die, dass im Zusammenhang mit dem gesteigerten Eiweissumsatz phosphorsäurehaltiges Material zur Regulierung der Blutreaktion mobilisiert würde, wodurch später Phosphorsäure in vermehrter Menge zur Ausscheidung käme.

Chlorumsatz (Tab. 30 und 31; Fig. 13).

Die Vakzination führte in den beiden untersuchten Fällen zu einer frappanten Einwirkung auf den Chlorumsatz. Die Veränderungen weisen eine schlagende Übereinstimmung mit jenen auf, über die oben betreffs des Natriums berichtet wurde. Die zugeführten Chlormengen sind in beiden Fällen ungefähr gleich gross, und vergleicht man die verschiedenen Perioden II—V mit der Normalperiode, so macht die Differenz zwischen der höchsten und der niedrigsten Zufuhr im

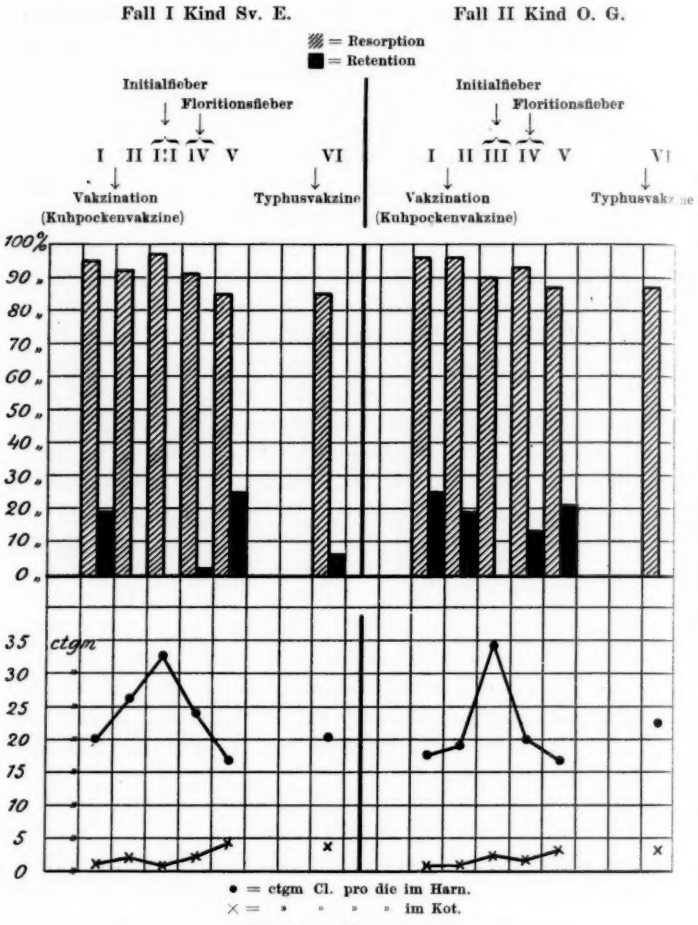


Fig. 13. Chlorumsatz.

Falle I 0,015 g und im Falle II 0,004 g aus, also höchst minimale Variationen. Die Chlorausfuhr mit den Fäzes ist während sämtlicher Perioden sehr gering. Eine in beiden Fällen deutliche Steigerung der Elimination mit den Fäzes macht sich

in der postfebrilen Periode V geltend, die eine ungefähr 3 mal grössere Chlorausfuhr mit den Fäzes aufweist als die Normalperioden. Dieses Verhalten bringt während der Periode V eine etwas verschlechterte Resorption mit sich, perzentuell 85 resp. 87 % gegen normal 95 resp. 96 %. In den Perioden II—IV variiert die Resorption im Falle I zwichen 91—97 %, im Falle II zwischen 90—96 %.

Ebenso wie beim Natrium vollzieht sich der weitaus überwiegende Teil der Chlorelimination mit dem Urin und hier machen sich ungemein starke Variationen in der Chlorausfuhr geltend. Im Anschluss an die Vakzination tritt frühzeitig, im Fall I deutlich schon in der Periode II, also im fieberfreien Stadium, eine Steigerung der renalen Chlorausscheidung ein, die in beiden Fällen ihr Maximum während des Initialfiebers, der Periode III, erreicht. In der anschliessenden Floritionsfieberperiode sinkt der Wert der Chlorausscheidung stark, liegt aber immer noch etwas höher als während der Normalperiode. In der folgenden postfebrilen Periode V sind die Ziffern für die Chlorelimination geringer als in den Normalperioden. Der Effekt dieser Variationen wird eine Verschlechterung der Chlorretention bereits in der Periode II, dem Latenzstadium, die im Fall II unbedeutend, im Fall I aber immerhin gross genug ist, um einen, wenn auch minimalen, 8 mg erreichenden Chlorverlust hervorzurufen. Während der folgenden Periode III mit initialer Temperatursteigerung wird das Resultat der starken renalen Chlorelimination ein Chlorverlust von 57 mg im Fall I und von 117 mg im Fall II. Während des Floritionsfiebers, Periode IV, tritt als Folge einer etwas verminderten Ausscheidung mit dem Urin eine Verbesserung in der Retention ein, so dass positive Bilanzen vorliegen, wenn auch die Retentionswerte mehr minder stark hinter denjenigen der Normalperioden zurückbleiben, 0,005 g und 2 % gegen 0,050 und 19 % im Fall I; 0,033 g und 13 % gegen 0,064 und 25 % im Fall II. In der folgenden afebrilen Periode V tritt dann eine starke Verbesserung der Chlorretention ein, mit Werten, 0,069 resp. 0,052 g, welche die eben genannten Ziffern der Normalperioden übertreffen

oder sich ihnen nähern. Ein Vergleich der Tabellen und Figuren über den Chlor- und Na_2O-Umsatz während der Perioden I—V zeigt eine schlagende Übereinstimmung bezüglich der Veränderungen in den Umsätzen dieser Substanzen, die im Gefolge der Vakzination eintreten. Die Wirkung auf den Na_2O- wie auf den Cl-Umsatz ist im Fall I sozusagen auf die Perioden II—IV verteilt, während sie im Fall II deutlicher auf eine einzige Periode, nämlich die Periode III konzentriert ist.

Was den *Wasserumsatz* betrifft zeigt die Ausscheidung mit dem Urin keine nennenswerten Variationen, sondern bleibt sich sowohl in den febrilen als den afebrilen Perioden ziemlich gleich. Die Ausscheidung mit den Fäzes variiert etwas in den verschiedenen Perioden, aber die Proportionen zwischen dem Wassergehalt und der Menge der Trockensubstanz ist in allen Perioden beinahe unverändert. (Siehe das Versuchsprot. S. 221 u. flg.)

B. Zusammenfassung der eigenen Untersuchungsresultate bei Vakzineinfektion nebst einer kurzgefassten Übersicht über die allgemeine Einwirkung der Infektion und des Fiebers auf den Stoffwechsel.

Ein Rückblick auf die eben berichteten Resultate über die Stoffwechselversuche an 2 gesunden, natürlich ernährten Säuglingen zu Beginn des 2. Quartales im Anschluss an eine Schutzpockenimpfung ergibt deutlich, dass sich sowohl betreffs des Fett- als betreffs des Stickstoffs- und Mineralumsatzes Veränderungen in einem Umfang einstellen, der, besonders für gewisse Mineralbestandteile quantitativ als höchst bedeutend betrachtet werden muss. Im folgenden wird eine kurzgehaltene Zusammenfassung über den Einfluss der Vakzination auf jede der analysierten Substanzen für sich gegeben, woran sich in Resümeeform Übersichten über unsere jetzigen Anschauungen betreffs der allgemeinen Wirkung der Infektion und des Fiebers auf den Umsatz der betreffenden Substanzen anschliessen.

Der *Fettumsatz* erfährt relativ geringe Beeinflussung. Die Fettresorption ist sehr gut und sowohl während der fieberhaften als der fieberfreien Perioden perzentuell unverändert. SCHKARIN fand seinerseits während des Infektionszustandes eine, wenn auch mässige Herabsetzung der Fettresorption, im Mittel 7—8 %. Man kann aber seinem Resultat wegen der früher hervorgehobenen Einwendungen gegen die Methodik und das Versuchsmaterial keine grössere Bedeutung beimessen. Was seine Untersuchungen über den Fettstoffwechsel betrifft, so wurden in einem der Fälle in der infektionsfreien Periode nicht weniger als 16 g mehr Fett eingeführt als während der Periode mit Infektion, weshalb die Resultate der beiden Perioden auch aus diesem Anlass keinen besonderen Wert für die Beantwortung der Frage nach der Fettresorption bei Infektionszuständen haben dürften.

Was die verschiedenen Fettkomponenten in dem unresorbierten Fett betrifft, so tritt in der Periode nach dem Vakzinationsfieber eine deutliche Verminderung der Seifen ein. Dies ist bis zu einem gewissen Masse bemerkenswert, da gerade diese Periode eine gesteigerte Kalk- und Magnesiumelimination mit den Fäzes aufweist. Ein ähnlicher Mangel an Parallelismus zwischen den Variationen in der Ausscheidung von Seifen und Kalksalzen durch den Darm ist bekanntlich schon früher von verschiedenen Seiten hervorgehoben worden. Ich verweise diesbezüglich auf die historische Zusammenstellung LINDBERG's über die Ansichten betreffs des Einflusses des Fettes auf den Stoffwechsel. Die Vermehrung der CaO-Ausfuhr mit den Fäzes, die LINDBERG selbst in Perioden mit fettreicherer Nahrung erhielt, entsprach nicht einer vermehrten Menge der Seifen. Eine sichere Erklärung für diese hier in der Periode V gefundene Verminderung der Seifen liefern die vorliegenden Analysenresultate nicht. Als beitragende Ursache zu der fraglichen Senkung kann man jedoch vielleicht die in derselben Periode vorhandene Steigerung der P_2O_5- und Cl-Ausscheidung mit den Fäzes betrachten, mit deren stärkeren Säurevalenzen sich das Kalzium eher bindet. Andere Untersuchungen über das Verhalten der

verschiedenen Fettkomponenten bei Infektionszuständen ausser denen des Verfs. liegen meines Wissens nicht vor, so dass Vergleichszahlen für diesen Punkt fehlen. Auf die Frage der Bedeutung der vermehrten Fettzufuhr im Fall I während der Perioden IV und V komme ich noch zurück.

Der Stickstoffumsatz zeigt, wie zu erwarten war, mit dem Eintreten des Fiebers deutliche Veränderungen. Während der Fieberperioden III und IV steigert sich die N-Ausscheidung mit dem Urin. Obzwar ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Grade der Temperatursteigerung und der Vermehrung des Eiweissverbrauchs bekanntlich nicht existiert, scheint — nach der Verschiedenheit der Kurven auf Fig. 6 (Seite 289) für die Urinausscheidung im Fall I und II zu urteilen — die N-Elimination in diesen Fällen vielleicht in einer gewissen Beziehung zur Höhe der Temperatur zu stehen. Im Fall II, bei dem das Fieber intensiver ist, wird nämlich auch die N-Ausscheidung stärker. Auch nach Schluss des Vakzinationsfiebers, in der Periode V, liegt der Wert für den Urinstickstoff deutlich höher als während der Normalperiode. In Übereinstimmung mit dem Verhalten, das Sobotka für ältere Kinder konstatieren konnte, bringt also die Vakzineinfektion eine Steigerung der Stickstoffausscheidung mit sich, die mit dem Eintreten des Fiebers einsetzt, die sich aber über dasselbe hinaus in die postfebrile Periode hineinerstreckt. Diese postfebrile vermehrte N-Ausscheidung dürfte der s. g. epikritischen Harnstoffausscheidung gleichzustellen sein, die bei Krankheiten mit kritischem Temperaturabfall von Naunyn, Prziibram und Robitschek (siehe Oppenheimer) nachgewiesen worden ist. Die N-Retention wird also, wie aus den Tabb. 16 und 17 und aus Fig. 6 hervorgeht, während des Fiebers und in der nächsten Zeit darnach verschlechtert, jedoch nicht so besonders stark; perzentuell geht die Senkung im Fall I von 38 % auf 26 %; im Fall II von 39 % auf 17 %. Die Nahrungszufuhr ist während der Fieberperioden im grossen ganzen unverändert, so dass keine Inanition im gewöhnlichen Sinne vorliegt. Mit Rücksicht auf die beim Fieber gesteigerte Kohlehydratverbrennung könnte man indes an die Entstehung

eines gewissen Grades von Inanition während des Fiebers denken, die in diesem gesteigerten N-Umsatz zum Ausdruck käme. Indes scheint wenigstens im Fall II die in der Periode III plötzlich und gleichzeitig mit dem Fieber einsetzende gesteigerte Urinstickstoffausscheidung eher auf anderen Momenten als auf Inanition beruhen zu können, da die Zufuhr die ganze Zeit unverändert ist. Die entgegengesetzte Annahme würde einen sehr raschen Verbrauch des zugeführten und deponierten N-freien Brennmaterials voraussetzen.

Der Eiweissstoffwechsel bei Infektion und Fieber war bekanntlich während der letzten Jahrzehnte Gegenstand ausserordentlich zahlreicher Untersuchungen und die Frage der Ursachen für den dabei vermehrten Eiweissverbrauch stand unter den Problemen auf dem Gebiete des Stoffwechsels seit langem im Vordergrund der Erörterung. Es würde zu weit führen, hier detaillierter auf die Frage des Eiweissumsatzes bei Infektion und Fieber und auf den dabei nach Ansicht mancher Autoren vorhandenen »toxogenen Eiweisszerfall« einzugehen, welchen Begriff Naunyn und Senator zuerst aufstellten. Nur soviel muss in diesem Zusammenhang aus dem Ergebnis der bisher ausgeführten Untersuchungen hervorgehoben werden, dass man bei Studien über den veränderten Eiweissstoffwechsel bei Infektionszuständen mit vielen mitwirkenden Faktoren zu rechnen hat. Durch die in den letzteren Jahren ausgeführten tierexperimentellen Untersuchungen von Freund und Grafe ist das Vorhandensein von zentralen, nervösen Regulationszentren mit spezieller Einwirkung auf den Eiweissumsatz nachgewiesen worden. Isenschmid konnte bei Untersuchungen an Tieren, bei welchen die Wirkung dieser zerebralen Zentren eliminiert wurde, trotzdem eine Steigerung des Totalumsatzes im Anschluss an die Wirkung gewisser Gifte und Infektionen konstatieren. Dies hat zur Vermutung geführt, dass man auch hier für die Entstehung des veränderten Umsatzes mit der Möglichkeit einer mehr direkten Einwirkung auf die Organe des Körpers (Muskulatur, Leber, usw.) unter Vermittlung des peripheren Sympathikus zu rechnen hat. Das in Frage stehende Pro-

blem wird noch weiter durch das Ergebnis von Untersuchungen (Mansfeld-Ernst u. a.) kompliziert, die erwiesen haben, dass Organe mit innerer Sekretion, z. B. die Thyreoidea einen zweifellosen Einfluss auf den Eiweissumsatz und die Wärmebildung bei infektiösem Fieber haben.

Faktoren, auf die man seit langem aufmerksam geworden ist, sind die Inanition, spez. die Kohlehydratinanition und die Hyperthermie. Schliesslich haben wir auch die Frage der durch spezifische toxische Substanzen verursachten, direkten Protoplasmaschädigung, des s. g. toxogenen Eiweisszerfalls im engeren Sinne.

Gegenüber den früheren, übertriebenen Ansichten über die Grösse des s. g. toxogenen Eiweisszerfalls, kann man es nunmehr als festgestellt betrachten, dass die Steigerung des Eiweissumsatzes in der Mehrzahl der Fälle von infektiösen und nicht infektiösen Fieberzuständen mit der Steigerung des Totalumsatzes annähernd parallel geht. Dass bei stärkerem Eiweisszerfall die Inanition, in quantitativer und qualitativer Hinsicht, spez. betreffs der Kohlehydrate eine beträchtliche Rolle spielt, dürfte allgemein anerkannt sein, da man ja bei Infektionskrankheiten die Vermehrung des Eiweissverbrauchs durch vermehrte Kohlehydratzufuhr höchst wesentlich herabpressen konnte. (Bezüglich der Bedeutung der Inanition siehe ferner S. 323).

Ob bei Infektionszuständen ein toxogener Eiweisszerfall in eingeschränkterem Sinne existiert, wird von manchen als unbewiesen betrachtet, ohne dass sie doch die Möglichkeit eines solchen ganz in Abrede stellen (Freund, Grafe). Andere dagegen (F. Müller, Kraus, 1913) sind der Ansicht, dass sich der gesteigerte Eiweissumsatz bei Infektionen nicht ausschliesslich der Inanition, resp. dem Glykogenmangel zuschreiben lässt, sondern dass man dabei auch mit einer mehr direkten Protoplasmaschädigung rechnen müsste. Der fragliche gesteigerte Eiweissumsatz sowohl als die übrigen Stoffwechselveränderungen müssen nach F. Müller nebst der Temperatursteigerung als Symptome spezifischer, durch die Infektion hervorgerufener Reaktionen betrachtet werden. Ob

dieser gesteigerte Eiweissverbrauch Toxinen oder anderen Substanzen beispielsweise fermentativer Art zuzuschreiben sei, ist seiner Ansicht nach noch nicht klargelegt.

Der Mineralumsatz unterliegt bei der Vakzination einer relativ starken Beeinflussung, die in einer verschlechterten Mineralbilanz für alle untersuchten Substanzen ihren Ausdruck findet. Diese Tendenz zur Verschlechterung tritt mit dem Fieberzustand ein, zum Teil etwas vor demselben, und besteht, wie dies hier nachgewiesen werden konnte, in den nächsten Tagen nach dem Ende des Fiebers noch fort. Diese Verschlechterung der Mineralbilanzen beim Fehlen klinischer Symptome von dyspeptischen Störungen trifft die verschiedenen Substanzen, wie es sich aus den Analysen ergibt, verschieden frühzeitig nach dem Infektionsbeginn und kommt durch eine gesteigerte Ausscheidung — für die verschiedenen Substanzen auf verschiedenen Wegen — zustande. Wie bereits hervorgehoben, zeigt der Verlauf der Ausscheidungskurven mit dem Urin und den Fäzes ein ganz verschiedenes Aussehen, maximale Harnsalzausscheidung während des Initialfiebers, maximale Ausscheidung mit den Fäzes während des postfebrilen Stadiums gleichzeitig mit normaler oder subnormaler Harnsalzausscheidung. Anscheinend am empfindlichsten gegen den Eingriff ist das Natrium, das Chlor und vielleicht das Kalium, während die Einwirkung auf das Kalzium und Magnesium sich spät zu erkennen gibt. Es ist indes möglich, dass die Einwirkung der Infektion auf die verschiedenen Mineralsubstanzen gleichzeitig geschieht und im intermediären Stoffwechsel gleichzeitige Veränderungen ergibt. Infolge verschiedener Ausscheidungsgeschwindigkeit und verschiedener Eliminationswege für die einzelnen Mineralsubstanzen kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Differenz in der Zeit für die bei den Analysen gefundenen Veränderungen ganz oder bis zu einem gewissen Grad eine scheinbare ist.

Da meines Wissens bisher keine Untersuchungen vorliegen, welche die Einwirkung einer akuten Infektionskrankheit auf den Mineralstoffwechsel als Ganzes beleuchten können, wohl

aber zahlreiche solche über einzelne Mineralsubstanzen ausgeführt sind, mag es zweckmässig sein, bei der detaillierten Durchsicht der eigenen Resultate dieselben im Lichte der Auffassungen zu betrachten, zu welchen man auf Grund früherer Untersuchungen gekommen ist. — Ich glaube hier, wie in der folgenden Diskussion über den Kalkumsatz die ursprünglich von SENATOR aufgestellte und später besonders in Frankreich von vielen aufgenommene Theorie über Demineralisation im Zusammenhang mit Tuberkulose übergehen zu können. Ausschliesslich auf Harnanalysen gegründet, ist diese Theorie durch spätere vollständigere Untersuchungen von OTT, MEYER, WEIGERT und STEINITZ (siehe MORAWITZ in OPPENHEIMER's Handbuch) als unrichtig erkannt worden. Es verdient jedoch erwähnt zu werden, dass VOORHOEVE 1913 nach einer kritischen Prüfung der Arbeiten der letztgenannten Forscher trotzdem auf Grund seiner eigenen Urtersuchungen über diese Frage behaupten zu können glaubt, dass sich bei Tuberkulösen eine Tendenz zur Dekalzifikation vorfindet. Da es sich indes bei allen diesen Untersuchungen um chronisch Kranke handelt, bei welchen Normalperioden und Perioden mit Infektion und Fieber nicht am selben Individuum erhalten werden konnten, kann dem dabei gefundenen Resultat kein eigentlicher Wert für die Beleuchtung der Fragen beigemessen werden, die in diesem Zusammenhang berührt werden.

Der Kaliumumsatz weist quantitativ eine sehr geringe Beeinflussung durch die Vakzination auf. In beiden untersuchten Fällen tritt eine, wenn auch unbedeutende Tendenz zur Steigerung der Ausscheidung mit dem Urin während des initialen Fieberstadiums hervor, wodurch in demselben die geringsten Retentionswerte des Versuches zustandekommen. Nach SALKOWSKI soll bekanntlich Fieberzustand eine gesteigerte Kaliumausscheidung mit dem Urin mit sich bringen. — In der postfebrilen Periode macht sich infolge etwas höherer Werte in den Fäzes eine perzentuell verschlechterte Resorption geltend.

Natrium- und Chlorumsatz werden trotz der vorhandenen Spezialanalysen für Natrium und Chlor zusammen behandelt,

da die Ausscheidungskurven, wie Figg. 9 (S. 293) und 13 (S. 302) zeigen, eine schlagende Übereinstimmung aufweisen, und man sich nach diesem Verhalten für berechtigt halten kann, zu schliessen, dass diese Veränderungen zum hauptsächlichen Teil dem Kochsalzumsatz gelten.

Die Untersuchungen haben übereinstimmend zu dem äusserst bemerkenswerten Resultat geführt, dass schon während des initialen Fieberstadiums eine maximale Steigerung der Kochsalzausscheidung mit dem Urin eintritt. Bei einem der Kinder beginnt diese Steigerung schon in der präfebrilen Periode. Während der Periode der Florition, der Hauptperiode des Vakzinationsfiebers sinkt dann die Kochsalzelimination, ist aber fortdauernd höher als normal, um während der postfebrilen Periode bis zu den Werten der Normalperiode oder unter dieselben zu sinken. Bei unveränderten oder sogar geringeren Urinmengen geschieht diese gesteigerte Kochsalzausfuhr in dem Ausmasse, dass die Retentionen, wie aus den Tabb. 22—23, 30—31 und aus Figg. 9 und 13 hervorgeht, während der Fieberperioden negativ oder beträchtlich herabgesetzt werden; im Fall I verhält es sich so ausserdem auch in der nächstvorhergehenden, fieberfreien Periode. Die NaCl-Ausscheidung mit den Fäzes ist während der fraglichen Zeit äusserst gering und praktisch genommen unverändert. Infolge der verminderten Ausscheidung mit dem Urin während der postfebrilen Periode kommt trotz der etwas erhöhten Werte in den Fäzes eine recht plötzliche und starke Vermehrung der Retention zustande, so dass dieselbe ungefähr gleich gross oder etwas grösser wird als während der Normalperiode.

Ein solcher Effekt einer Infektion auf den Kochsalzumsatz in der Form einer initial mit dem Fieber oder sogar präfebril einsetzenden, bedeutenden Verstärkung der NaCl-Ausscheidung mit dem Urin stimmt nicht mit der gangbaren Auffassung über das Verhalten des Kochsalzes bei Fieber. Schon seit Redtenbacher's Beobachtung über eine verminderte Chloridausscheidung bei Pneumonien, 1850, war das Verhalten des Kochsalzes bei akuten Fieberzuständen Gegenstand ungemein zahlreicher Untersuchungen. Auf Grund dieser so-

wohl klinischen als tierexperimentellen Forschungen, die sich aus verschiedenen Gründen allzu einseitig auf das Studium des Chloridumsatzes einerseits bei bereits bestehendem Fieber, andererseits zur Zeit des Temperaturabfalls und der nächstfolgenden Periode richteten, ist man zu der Auffassung gekommen, dass die Kochsalzausscheidung mit dem Urin während der meisten Fieberzustände eine Tendenz zur Senkung zeigt. Am typischesten tritt bekanntlich diese s. g. Kochsalzretention während des Fiebers bei akuter kruppöser Pneumonie zutage. Im Zusammenhang mit dem Temperaturabfall oder unmittelbar darnach tritt mitunter eine mehr minder bedeutende Steigerung der Kochsalzelimination auf. Studien über den Chloridumsatz zu Beginn der Infektion oder bei Temperatursteigerung liegen kaum vor. In den Studien v. Hoesslin's z. B., über den Chloridumsatz bei Pneumonie sind bereits 2—9 Tage seit dem Erkranken des Patienten verstrichen, bevor der Chlorumsatz zum Gegenstand der Untersuchung gemacht werden konnte.

Es sind jedoch Fälle sowohl von Pneumonie als von Typhus etc. beschrieben, bei welchen eine deutliche Änderung im Kochsalzumsatz nicht nachgewiesen werden konnte. Die einzige bisher bekannte sichere Ausnahme für diese Tendenz zu einer verminderten Chloridausscheidung bei fieberhaften Erkrankungen bildet die Malaria, bei der man die NaCl-Ausscheidung während der Anfälle bedeutend vermehrt gefunden hat. Von besonderem Interesse ist dabei die Beobachtung Hitzig's, dass diese Steigerung bereits vor dem Ausbruch des Fiebers einsetzt. Nach Hitzig soll eine solche präfebrile Steigerung ab und zu auch von anderen Forschern vor ihm beobachtet worden sein. Nach der Fiebersteigerung sinkt die NaCl-Ausscheidung wieder sehr rasch ab.

Durch diese Untersuchung Hitzig's veranlasst, studierte Moraczewski unter anderem den Chloridumsatz im Urin bei 5 Fällen fieberhafter Erkrankungen, 2 Typhusfällen, 1 Fall von Pneumonie, 1 Fall von Malaria und 1 Fall von hektischem Fieber bei Tuberkulose. Auf Grund der dabei erhaltenen Resultate hielt er den Nachweis für erbracht, dass sich auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen als Malaria im Beginn

der Fieberperiode eine Steigerung der Chloridausscheidung einstelle, die aber binnen kurzem von einer mehr minder bedeutend verringerten Ausscheidung abgelöst wird. Diese Resultate MORACZEWSKI's, die wenig Beachtung fanden und nicht nachuntersucht wurden, scheinen mir in diesem Zusammenhang von grossem Interesse zu sein.

Dass die Ursache dieser verminderten Kochsalzausscheidung nicht in einer verminderten Chlorzufuhr mit der Nahrung zu suchen war, darüber wurde man sich bald klar, und ebenso darüber, dass man nicht mit vermehrten Verlusten von irgend welcher Bedeutung durch Fäzes, Schweissekretion und Expektorat zu rechnen brauchte. Dass beispielsweise bei Pneumonie die Exsudation in die Lunge in keinerlei Weise die Kochsalzretention völlig erklären könnte, ist von mehreren Forschern, darunter von SCHEEL gezeigt worden. SCHWENKENBECHER nimmt an, dass das Kochsalz in den Geweben retiniert wird, aber auf alle Organe verteilt. Auf Grund gewisser Beobachtungen über die Abnahme des Kochsalz- wie Wassergehalts des Blutes zu Beginn eines Lungenödems sowie bei Ausbreitung eines pneumonischen Infiltrats scheint v. MONAKOW, 1917, geneigt zu sein, gerade in der Exsudatbildung in der Lunge eine, wenn auch nicht die ausschliessliche, Veranlassung zur Verschlechterung der Chloridausscheidung mit dem Urin bei Pneumonien zu sehen.

Nierenveränderungen, von welchen man mit Sicherheit hätte annehmen können, dass sie zu Kochsalzretention führen, hat man nicht konstatieren können. Etwas näher kam man der Aufklärung der Frage durch Studien über den Chloridgehalt des Blutes bei Fieber. Man dürfte mit SNAPPER, 1913, und v. MONAKOW, 1917, die derzeitigen Ansichten in dieser Frage so formulieren können, dass die Kochsalzretention bei akuten fieberhaften Erkrankungen nicht von renaler Natur ist. Die dabei vorhandene Verminderung der NaCl-Ausscheidung dürfte nach ihrer Ansicht eher eine Folge davon sein, dass der Gehalt des Blutserums an NaCl abnorm niedrig geworden, so dass er sich dem Schwellenwert für die NaCl-Ausscheidung nähert oder sogar geringer ist als dieser. Wie

hieraus folgt, kann unter diesen Verhältnissen keine normale Chloridausscheidung in Frage kommen, ob die Nierenfunktion im übrigen normal gedacht wird oder nicht. — SNAPPER glaubt in fortgesetzten Untersuchungen bei Zusatz eines Salzes zum Blut einen Unterschied in der Chloridverschiebung zwischen Blutkörperchen und Blutserum nachgewiesen zu haben, je nachdem ob das Salz dem Blut gesunder Personen oder dem Blut von Fieberkranken mit Chlorretention zugesetzt wurde. Dieser Unterschied würde darin bestehen, dass bei Zusatz eines Salzes zum Blut einer gesunden Person eine Verschiebung von Chloriden von den Blutkörperchen zum Serum geschähe. Stammt das Blut aber von einem Fieberkranken mit Chlorretention, so ginge diese Chloridverschiebung in umgekehrter Richtung, also vom Serum zu den Blutkörperchen. SNAPPER hält es nicht für unwahrscheinlich, dass diese bei den Blutkörperchen vorhandene Permeabilitätsveränderung auch andere Gewebselemente getroffen habe. In dieser Permeabilitätsänderung für Chloride, wodurch die Gewebe bei Fieberzuständen Kochsalz und auch Wasser an sich ziehen, sollte also die Ursache für den verringerten Chloridgehalt des Blutserums zu suchen sein und damit auch für die Verringerung der Chloridausscheidung mit dem Urin.

Annähernd gleichartige Untersuchungen von SIEBECK, im Jahre 1919 publiziert, haben bei der von ihm verwendeten Versuchsanordnung die Richtigkeit dieser Permeabilitätsstudien SNAPPER's nicht verifizieren können, so dass weitere Forschungen über diesen Punkt in höchstem Grad wünschenswert erscheinen müssen.

Wenn wir nach dieser gedrängten Darstellung der Frage über das Verhalten des Kochsalzes bei Infektion und Fieber zu unseren eigenen Untersuchungsresultaten bei Vakzineinfektion zurückkehren, so stimmen diese sichtlich mit den bei Malaria erhaltenen Resultaten überein. Abgesehen vom oben besprochenen Standpunkt MORACZEWSKI's würde zu den Ausnahmen von der Regel betreffs der Kochsalzretention bei Fieber ausser der Malaria auch die Vakzineinfektion, die Schutzpockenimpfung, zu rechnen sein.

Im Hinblick auf dieses bemerkenswerte Verhalten hat der Verf., wie einleitungsweise erwähnt wurde, zur Kontrolle an einem dritten, völlig gesunden und natürlich ernährten Kind im gleichen Alter wie die ersterwähnten noch eine Untersuchung über den Chloridumsatz ausgeführt. In Anbetracht der bekannten Geringfügigkeit und unbedeutenden Variation der Ausscheidung mit den Fäzes hat die Untersuchung nur die Chlorbestimmungen im Urin nach VOLHARD umfasst. Dieselben wurden an der 24-stündigen Harnprobe vorgenommen. Die Chlorbestimmungen betreffs der verwendeten Mischmilch wurden nach LINDBERG ausgeführt. Ausserdem ist in der Regel jeden Tag zur selben Zeit, des Morgens vor der ersten Mahlzeit der NaCl-Gehalt im Blutserum nach der Mikromethode BANG's bestimmt worden, wobei jedesmal 2—5 Titrierungen ausgeführt wurden, deren Mittelwert in der unten folgenden Kurve angezeichnet ist. Die Periodeneinteilung war dieselbe, wie bei den übrigen Kindern, also durch den Temperaturverlauf bedingt.

Das Resultat der Untersuchung wird durch Fig. 14 veranschaulicht. Die Gewichtskurve zeigt die ganze Zeit einen gleichmässigen und normal steigenden Verlauf. Auf der Temperaturkurve sieht man eine gut abgegrenzte Initialfieberperiode mit einem Maximum von 38°,1 C. Die Zufuhr von NaCl ist im allgemeinen recht gleichförmig mit Ausnahme der Fieberperiode IV, in der sich Variationen vorfinden, die aber nicht als bedeutend oder für die Deutung des Resultats störend betrachtet werden können. Dieselben sind einer etwas wechselnden Nahrungsaufnahme infolge des Fiebers zuzuschreiben.

Der NaCl-Gehalt des Blutserums hält sich während der Normalperiode und in den 4 ersten Tagen nach der Vakzination konstant, mit kleinen Variationen zwischen 0,553 und 0,560 %. Mit der Initialfieberperiode tritt eine deutliche Senkung auf 0,540 % ein, die sich dann bis zum niedrigsten Wert, nämlich 0,525 % fortsetzt, jedoch ohne deutlichen Zusammenhang mit der Fiebertemperatur. Gleichzeitig mit dem Floritionsfieber tritt dann eine Steigerung ein, so dass bei Ende des-

selben ein normaler NaCl-Wert im Blutserum konstatiert werden kann.

Wir finden also in diesem Fall eine Tendenz zur Senkung des NaCl-Gehalts im Blutserum in Übereinstimmung mit dem, was man früher bei mit Fieber verlaufenden Prozessen gefunden hatte. Ein augenfälliger Parallelismus zwischen den

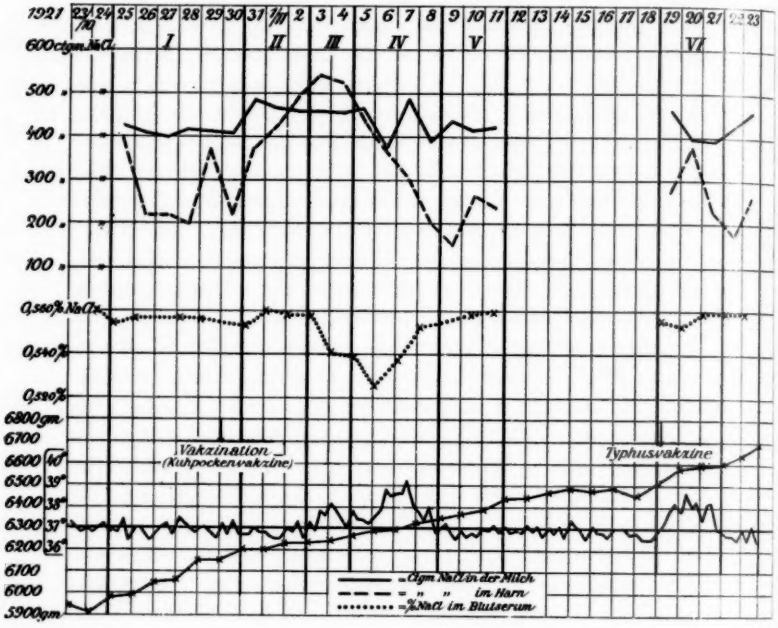


Fig. 14. Fall III. Kind G. J. geb. $^{22}/_{7}$ 1921.

Variationen im NaCl-Gehalt des Blutserums und dem Temperaturverlauf betreffs der Zeit des Auftretens konnte jedoch hier nicht nachgewiesen werden.

Die Kochsalzelimination mit dem Urin erleidet infolge der Vakzination Veränderungen, die prinzipiell mit den bei den zwei zuerst besprochenen Versuchskindern beobachteten übereinstimmen. Ein Parallelismus zwischen den Variationen

in der Kochsalz- und Flüssigkeitsausscheidung mit den Nieren während der pathologischen Perioden findet sich hier ebensowenig wie in den früheren Fällen. Bei gleicher NaCl-Zufuhr liegt die Ausscheidung mit dem Urin während der Normalperiode und in den nächsten 24 Stunden nach der Vakzination bei 200—225 cg, abgesehen von höheren Werten während zweier Tage von 400 resp. 375 cg. Die Ursachen für diese höheren Werte sind nicht deutlich ersichtlich; sie liegen nicht in einer grösseren Flüssigkeitsdiurese. Der Kochsalzbestand des Körpers ist indes, wie schon Voit, 1860, zeigte, unter normalen Verhältnissen gewissen Schwankungen unterworfen. Die Ursache derselben scheint nicht erforscht zu sein. Während der folgenden präfebrilen Periode steigt die NaCl-Ausscheidung für jeden Tag, so dass dieselbe am 4. Tag nach der Vakzination die zugeführte Menge NaCl übersteigt. Während der folgenden initialen Fieberperiode werden maximale Ausscheidungswerte mit negativen Bilanzen erreicht, wonach die Ausscheidungskurve während der ganzen Floritionsfieberperiode konstant sinkt, um während der postfebrilen Periode von einem unternormalen Wert zu den Ausgangswerten der Normalperiode zurückzugehen. Die Senkung der Ausscheidungskurve mit dem Urin zeigt einen besonders schönen Parallelismus mit der Senkung der Blutchloridkurve. — Diese Untersuchung hat also die Resultate derjenigen an den beiden erstbesprochenen Versuchskindern bestätigt, die zeigten, dass die Vakzineinfektion bei Säuglingen eine mitunter bereits präfebril eintretende Steigerung der Kochsalzelimination mit dem Urin mit sich bringt, welche Steigerung ihr Maximum während der initialen Fieberperiode erreicht. Die Hauptfieberperiode, das Floritionsfieber ist von einer Tendenz zur Verminderung der Ausscheidung begleitet. Mit dem Wiedereintreten afebriler Temperaturen sucht die Ausscheidung sich wieder auf normale Werte einzustellen. Der Verfasser hofft Gelegenheit zu haben, diese letztgenannte Untersuchung an mehreren Kindern mit natürlicher wie mit künstlicher Ernährung fortzusetzen.

Es scheint, als ob der Kochsalzumsatz bei der Malaria-

und Vakzineinfektion in bezug auf das Vorkommen einer initialen Steigerung der Kochsalzausscheidung mit dem Urin in einer prinzipiell gleichen Weise beeinflusst würde. Moraczewski's Nachweis einer initial erhöhten NaCl-Elimination auch bei anderen Infektionskrankheiten lässt an die Möglichkeit denken, dass diese initiale Steigerung eine generelle Reaktion bei akuten Infektionszuständen ist, welche bisher infolge des Mangels an Untersuchungen über das Verhalten des Kochsalzes im frühzeitigsten Stadium von Infektionen der Aufmerksamkeit entgangen sein kann. Ich komme später auf diese Frage zurück.

Was den *Kalziumumsatz* betrifft, so tritt als Folge der Vakzineinfektion eine Steigerung der CaO-Ausscheidung mit den Fäzes ein, die in der Periode nach dem Vakzinationsfieber am stärksten ersichtlich wird. Die Ausscheidung mit dem Urin ist die ganze Zeit unverändert. Diese gesteigerte CaO-Elimination mit den Fäzes könnte durch eine verschlechterte Resorption, oder durch eine verstärkte Ausscheidung durch den Dickdarm, ev. durch eine Kombination beider Momente bedingt werden. In welcher von diesen Arten die gesteigerte CaO-Ausscheidung zustandekommt, lässt sich mit den derzeitigen Untersuchungsmethoden unmöglich exakt entscheiden. Mit Hinsicht auf das Fehlen dyspeptischer Symptome und die kaum beeinflussten Resorptionszahlen für Kalium, Natrium und Chlor dürfte man zu der Annahme berechtigt sein, dass die gesteigerte CaO-Elimination nicht einer verschlechterten Resorption sondern hauptsächlich einer gesteigerten Ausscheidung des resorbierten Kalziums auf den für dasselbe normalen Wegen zuzuschreiben sei. Unsere Kenntnisse über den CaO-Umsatz bei akuten Infektionszuständen sind sehr unvollständig und die erhaltenen Resultate sind einander widersprechend. Dies beruht zum Teil offenbar darauf, dass in vielen Fällen nur auf die Ausscheidung von CaO mit dem Urin Rücksicht genommen wurde. Wie früher hervorgehoben, konnte Schkarin bei seinen Untersuchungen, die oben Gegenstand der Besprechung waren, bei akuten Fieberzuständen

eine verschlechterte Kalkretention konstatieren, während LACHMANN kurz darnach nicht glaubte, diese Befunde bestätigen zu können, wobei er sich diesbezüglich jedoch nur auf das Resultat eines einzigen Falles stützen konnte. Betreffs des CaO-Umsatzes bei Tuberkulose und der Demineralisationstheorie sei auf S. 310 verwiesen.

Meine eigenen Untersuchungen scheinen eine Stütze für die Auffassung SCHKARIN's und VOORHOEVE's über das Vorhandensein einer Tendenz zu einer verschlechterten CaO-Retention infolge von Infektionen zu bedeuten. Dass der maximale Effekt auf den Kalziumumsatz in meinen Fällen erst in der postfebrilen Periode zum Vorschein kam, zeigt, dass es wichtig ist, bei Studien über CaO-Umsatz bei Infektion nicht nur die CaO-Bilanz während der Fieberzeit selbst, sondern auch die Bilanzen während der nächstfolgenden Periode nach dem Fieber zu beachten.

Der *Magnesiumumsatz* wird ebenso wie der CaO-Umsatz so beeinflusst, dass eine gesteigerte Elimination durch den Darm zustandekommt und die postfebrile Periode weist auch hier die maximalen Werte auf, die eine verschlechterte MgO-Retention für diese Periode mit sich bringen. Ausser OTT's und GRAMATCHIKOW's (siehe LACHMANN) Untersuchungen über den MgO-Umsatz bei Tuberkulose, die darauf hinauslaufen, dass die MgO-Retention hier während des Fiebers nicht geringer ist als bei Fieberfreiheit, liegen meines Wissens keine Untersuchungen über den MgO-Umsatz bei Infektionskrankheiten vor. VOORHOEVE hat gegen die Kalziumuntersuchungen OTT's an Tuberkulosepatienten den Einwand erhoben, dass die CaO-Zufuhr während der Fieberperioden infolge einer reichlichen Ernährung, speziell mit Milch, ungewöhnlich hoch war, und dass seine Untersuchungen dadurch weniger geeignet seien, die Frage zu beantworten, wie die Kalziumbilanz durch Infektion und Fieber beeinflusst werde. Derselbe Einwand dürfte unter diesen Umständen mit gleichem Recht gegen die Studien über den Magnesiumumsatz erhoben werden können.

Meine eigenen Untersuchungen, bei welchen die Zufuhr während der verschiedenen Perioden nahezu unverändert und

dem Normalbedarf entsprechend ist, ergibt eine Tendenz zur Verschlechterung der MgO-Bilanz infolge der Vakzineinfektion, eine Verschlechterung, die sich indes erst unmittelbar nach dem Fieberabfall zu erkennen gibt. — Kalzium und Magnesium verhalten sich in dieser Beziehung völlig gleich.

Betreffs des *Phosphorsäureumsatzes* bringt die Vakzineinfektion eine Tendenz zur Verschlechterung der Bilanzen mit sich, die entweder während des Fiebers oder unmittelbar nach demselben auftritt. Diese Verschlechterung kommt hauptsächlich durch eine gesteigerte Ausfuhr mit dem Urin zustande.

Die Litteraturangaben über das Verhalten der Phosphorsäure bei Fieber sind ungemein verschieden und einander widersprechend. Auch bezüglich dieser Substanz ist die Mehrzahl der Untersuchungen mangelhaft, da sie nur auf die Ausscheidung mit dem Urin Rücksicht nehmen. Die Mehrzahl der Forscher hebt jedoch betreffs der Malaria hervor, dass die Phosphorausscheidung hier während des Anfalles vermindert ist, um darnach eine kompensatorische Steigerung zu erfahren. Moraczewski hat indes in seiner oben besprochenen Arbeit sowohl an Fällen von Malaria als an Fällen anderer fieberhafter Krankheiten gezeigt, dass sich initial während des Fiebers eine Tendenz zu niedrigen Phosphorsäurewerten im Urin vorfindet. Während des eigentlichen Fiebers und in der nächstfolgenden fieberfreien Periode ist die Phosphorsäureausscheidung vermehrt. Dieselbe soll nach diesem Verfasser beim Malariaanfall wie bei anderen Infektionszuständen ein gleichartiges Verhalten zeigen, das dem des Chlorumsatzes bei Infektionszuständen vollständig entgegengesetzt sei. Die Berechtigung, eine Art von gesetzmässigem Zusammenhang zwischen den Variationen der Phosphorsäureausscheidung einerseits und des Chlors andererseits aufzustellen, wie es gewisse Forscher, v. Limbach, Schwarz, van der Bergh (siehe v. Noorden) getan haben, wurde eine Zeit bestritten. Das Gleiche gilt übrigens von einem bedingungslosen Zusammenstellen der Variationen des Phosphorsäure- mit dem Stickstoffumsatz (siehe Morawitz und Albu-Neuberg). Die Frage

betreffs eines Zusammenhanges zwischen der Phosphorsäure- und Chlorausscheidung ist in der letzten Zeit durch die Untersuchungen von Embden und Grafe wieder aktuell geworden. Dieselben glauben bei ihren Untersuchungen (1921) über den Einfluss der Muskelarbeit auf die P_2O_5-Ausscheidung ein antagonistisches Verhalten zwischen diesen beiden Substanzen gefunden zu haben, so dass die durch die Muskelarbeit vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu einer verminderten Chlorausscheidung führe. Ähnliche Befunde wurden bei vermehrter Zufuhr von Phosphorsäure (NaH_2PO_4) von Röckemann 1923 gemacht. Denkbar ist es, dass in gewissen Fällen die hauptsächliche Veränderung im Phosphorsäureumsatz wie im Fall I erst hervortritt, nachdem das Fieber abgeklungen ist. Fehlt in einem solchen Fall die Kenntnis über die Phosphorsäureausscheidung vor der Infektion und wird die Ausscheidung während des Fiebers mit derjenigen in der nächstfolgenden fieberfreien Periode verglichen, so kann die Ausscheidung während des Fiebers scheinbar als herabgesetzt erscheinen, während der wirkliche Zusammenhang zwischen Infektion und Phosphorsäureausscheidung nicht richtig aufgefasst wird. Die Möglichkeit scheint nicht ausgeschlossen, dass man in dem erwähnten Verhalten eine der Ursachen für die einander widersprechenden Angaben zu suchen hat, die man in der Litteratur über die Frage des Phosphorsäureumsatzes bei Infektion und Fieber antrifft.

Die oben beschriebenen, nach der Vakzineinfektion eintretenden Verschiebungen in den Bilanzen der verschiedenen Substanzen bei diesen natürlich ernährten, gesunden Säuglingen dürfte aus verschiedenen Gründen mit den durch die Infektion hervorgerufenen Veränderungen im intermediären Stoffwechsel in Zusammenhang gebracht werden können. So fehlen klinische Zeichen von dyspeptischen Störungen mit gesteigerter Peristaltik, welche die gesteigerte Ausscheidung gewisser Substanzen mit den Fäzes erklären können würde. Die Fettresorption ist während der ganzen Beobachtungszeit unverändert und ebenso die Resorption jener Substanzen, die normal nicht durch den Darm eliminiert werden, Natrium,

Kalium und Chlor, nur in der letzten Periode ist sie unbedeutend verschlechtert.

Auch muss für diesen Punkt der fehlende Parallelismus zwischen der Intensität in diesen Bilanzverschiebungen und der Temperaturkurve hervorgehoben werden, indem der Umsatz gewisser Substanzen, des Natriums und Chlors, schon durch die Infektion beeinflusst wird, bevor Fieber aufgetreten ist, und der Umstand, dass die Veränderung des Umsatzes hier während relativ niedriger Fiebertemperaturen am stärksten ist. Der veränderte Umsatz anderer Substanzen, Kalzium und Magnesium, tritt erst auf oder erreicht seinen stärksten Grad erst, wenn die Temperatur fällt oder in der nächstfolgenden afebrilen Periode. Wie bereits früher hervorgehoben, lässt es sich jedoch nicht ausschliessen, dass die für diese Substanzen nachweisbare veränderte Ausscheidung nur scheinbar zeitlich mit dem Temperaturabfall und der darauffolgenden fieberfreien Periode zusammenfällt.

C. Der Stoffwechsel bei Typhusvakzination nebst einem Vergleich mit dem Stoffwechsel bei der Vakzineinfektion.

Die Frage der Einwirkung des Typhusvakzins, wie auch anderer Vakzine auf den Stoffwechsel des Menschen ist, soviel man aus der Litteratur ersehen kann, noch wenig erforscht. Studien über Fett- und Mineralumsatz liegen meines Wissens nicht vor. Dagegen scheint der Eiweissumsatz in einigen vereinzelten Fällen von den Amerikanern Leathe's 1907 und Sharpe und Simon 1914 studiert worden zu sein. Die letzteren untersuchten die Veränderungen, welche die Typhusvakzination bei gesunden, erwachsenen Personen in bezug auf die Ausscheidung des Stickstoffs, des Kreatinins und der Harnsäure mit dem Urin mit sich bringt. Der Urin wurde in 4-Stunden-Perioden untersucht. Sie fanden, dass das Vakzinefieber eine deutliche Vermehrung dieser Stoffe, besonders der Harnsäure, im Urin mit sich bringe. Diese gesteigerte Stickstoffausfuhr stimmt vollständig mit dem überein, was z. B. Schittenhelm und Weichardt bei Tierversuchen nach

parenteraler Einführung von Bakterieneiweiss, unter anderem von solchem, das von Typhusbazillen stammte, konstatieren konnten. — SHARPE und SIMON gehen auf eine kritische Prüfung der Ansichten ein, welche der Inanition, speziell der Kohlehydratinanition, die hauptsächliche Bedeutung für den bei Fieber eintretenden Mehrverbrauch an Eiweiss zuschrieben. Die Menge von Kohlehydraten, die bei Fieberzuständen zugeführt werden muss, um den N-Umsatz niederzuhalten, bedeutet nämlich nach anderen Verff. einen sehr wesentlich grösseren Kalorienzuschuss, als dem Mehrumsatz entspricht, der bei Respirationsversuchen während solcher Zustände nachgewiesen wird. Deshalb und auf Grund ihrer eigenen Resultate opponieren SHARPE und SIMON der von KREHL, GRAFE u. a. vertretenen Ansicht betreffs der Bedeutung der Inanition, da es ihnen schwer möglich scheint, die rasch eintretende Mehrausscheidung stickstoffhaltiger Substanzen, die sie nachgewiesen, mit einem plötzlichen Kohlehydratmangel in Zusammenhang zu bringen. Sie scheinen fast eher geneigt, einen mehr direkt schädigenden Angriff toxisch wirkender Substanzen auf den Eiweissbestand anzunehmen. Der Mechanismus dafür ist nach diesen Verfassern vorläufig nicht näher bekannt. — Betreffs des Eiweissumsatzes bei Fieber siehe auch S. 307.

Meine eigenen Untersuchungen umfassen, wie früher erwähnt, die Einwirkung des Typhusvakzins auf den Fett-, Stickstoff- und Mineralstoffwechsel bei zwei Kindern, die früher mit Schutzpocken geimpft worden waren; ferner wurde die Chlorausscheidung mit dem Urin an einem dritten Kind separat studiert (siehe Fig. 14 S. 316).

Man könnte vielleicht gegen die angewendete Versuchsanordnung (siehe Seite 221 und Fig. 3) einwenden, dass die Stoffwechselverhältnisse der Kinder zur Zeit der Typhusvakzineinjektionen noch nicht zur Norm zurückgekehrt gewesen, und dass es also nicht zulässig wäre, bei Beurteilung der Wirkung des Eingriffs von den Ziffern der Normalperioden als Vergleichsmaterial auszugehen. Mit anderen Worten, dass die Zeit zwischen der Schutzpockenimpfung und der Typhusvakzination zu kurz sei. Es liegen aber mehrere Momente

vor, welche für die Berechtigung der Annahme sprechen, dass zur Zeit des Typhusvakzineversuches bereits wieder normale Stoffwechselverhältnisse eingetreten waren. Seit dem letzten Fiebertage waren in beiden Fällen ca. 9 Tage vergangen und seit dem Ende der letzten Beobachtungsperiode 6 Tage. Während des letztgenannten Zeitraums hatten die Kinder 240 resp. 135 g zugenommen, d. h. 40 resp. 22,5 g pro 24 Stunden. Es muss als unwahrscheinlich bezeichnet werden, dass eine so gute und gleichmässige Gewichtszunahme während einer relativ so langen Periode mit afebriler Temperatur hätte zustandekommen können, wenn der Stoffwechsel nicht wieder zu normalen Verhältnissen zurückgelangt gewesen wäre. Dass dagegen während kürzerer Perioden und bei pathologischen Zuständen, z. B. bei Fieber, eine Gewichtszunahme mit Bilanzen vereinbar ist, die für eine Substanz oder für mehrere von der Norm abweichen, geht aus mehreren Versuchen hervor, unter anderen aus denen des Verfassers bezüglich des Verhaltens nach Schutzpockenimpfung. Die Nahrungszufuhr ist die ganze Zeit quantitativ und qualitativ unverändert, dyspeptische Symptome fehlen. Ferner verdient es hervorgehoben zu werden, dass manche von den Substanzen, für die nicht der Darm den Haupteliminationsweg ausmacht, schon während der Periode V des Vakzinationsversuches mit der Normalperiode ungefähr gleiche Bilanzen wiedergewonnen haben. Diese Tatsachen bilden nicht nur schwerwiegende Gründe gegen den oben supponierten Einwand, sie scheinen es im Gegenteil höchst wahrscheinlich zu machen, dass man mit Fug und Recht von der Annahme ausgehen kann, dass bei den Kindern zur Zeit dieser Typhusvakzineversuche betreffs des Stoffwechsels wieder Verhältnisse vorlagen, die denen der Normalperiode entsprachen.

Die erst später, im Laufe der analytischen Arbeit des Verfassers gewonnenen Erfahrungen über das Verhalten gewisser Substanzen, des Kalziums, Magnesiums und vielleicht auch des Phosphors bei der Schutzpockenimpfung, nämlich ihre postfebril eintretende gesteigerte Ausscheidung, lassen es

sehr bedauern, dass in diesen Versuchen mit Typhusvakzine nur die Fieberperiode selbst zur Beobachtung gekommen ist.

Aus den Vorversuchen, die behufs Eruierung der bei Säuglingen zur Hervorrufung von Fieber erforderlichen Dosis von Typhusvakzine angestellt wurden, ergab sich, dass zur Erreichung einer stärkeren Reaktion relativ bedeutende und wiederholte Dosen notwendig waren, was auch aus dem Versuchsprotokoll und Fig. 4—5 hervorgeht. Dass die mit der Vakzine injizierten minimalen Mengen Stickstoff und NaCl an und für sich keinen Einfluss auf die gefundenen Bilanzen für diese oder andere Substanzen ausüben konnten, ist dagegen wohl selbstverständlich.

Im folgenden wird einerseits über die Einwirkung des Typhusvakzins auf den Umsatz der verschiedenen Substanzen im Vergleich mit dem Normalumsatz berichtet, andererseits ein Vergleich mit dem Effekt der Vakzineinfektion angeschlossen. Um Wiederholungen zu vermeiden, mag einleitungsweise hervorgehoben werden, dass die Einfuhr der verschiedenen Substanzen während dieser Typhusvakzineperiode VI im allgemeinen unbedeutend von der Zufuhr während der Normalperiode abweicht. Häufig fallen die Werte für die Zufuhr während der Periode VI innerhalb der Grenzwerte, die früher für die Zufuhr während der Periode I—V angegeben worden sind. Für die Fettzufuhr in der Periode VI gilt betreffs des Falles I das Gleiche wie für die Perioden IV und V; dieselbe ist hier recht beträchtlich höher als in der Normalperiode I. Die Zufuhr ist nämlich sowohl während der Perioden IV und V als während der Periode VI um ca. 5 g grösser als während der Periode I. Im Fall II ist dagegen die Fettzufuhr um 3 g geringer als während der entsprechenden Normalperiode I und ebenso gross wie während der nächstvorhergehenden Periode V.

a) **Fettumsatz** (Tab. 14 und 15, S. 285 und 286).

Die Resorption von Fett wird während des Typhusvakzinefiebers nicht beeinflusst, indem sie ca. 96 und 97 % gegen 97 % in den Normalperioden beträgt. In dieser Hinsicht stimmt

das Verhalten also mit demjenigen nach der Schutzpocken-impfung überein. Eine perzentuelle Verschlechterung der Fettresorption infolge der höheren Fettzufuhr in dieser Periode VI beim Falle I ist ebensowenig nachzuweisen als während der Perioden IV und V im gleichen Fall (siehe S. 287).

Ebenso bleibt der Perzentgehalt an Fett in den Trockenfäzes im grossen ganzen unverändert.

Betreffs der perzentuellen Zusammensetzung des unresorbierten Fetts gibt sich in der Periode VI ein Unterschied gegenüber der Normalperiode zu erkennen, in Form von beträchtlich geringeren Seifenwerten, ca. 5 % Seifen gegen 8,5 resp. 17,7 % während der Normalperioden. Die Tendenz zu geringen Seifenwerten scheint also hier ebenso vorzuliegen, wie während des Fiebers bei der Schutzimpfung und unmittelbar nach demselben.

In bezug auf die niedrigeren freien Fettsäuren sei auf das früher Gesagte verwiesen. Die Werte, die hier erhalten wurden, zeigen übrigens nichts Bemerkenswertes.

b) **Stickstoffumsatz** (Tab. 16 und 17; Fig. 6, S. 289).

Die Stickstoffresorption erfährt durch die Typhusvakzination keine oder jedenfalls nur eine sehr geringe Beeinflussung, indem sie perzentuell gerechnet 85 resp. 83 % gegen 87 % in den Normalperioden beträgt. Wie zu erwarten war, bringt die Typhusvakzination eine verschlechterte Stickstoffretention mit sich. Dieselbe kommt im wesentlichen durch eine gesteigerte Stickstoffausscheidung mit dem Urin zustande, während der N-Wert in den Fäzes im Fall I dem der Normalperioden gleich ist und ihn im Fall II etwas übersteigt. Zu bemerken ist, dass die im Fall I sowohl in der Periode VI, als in der Periode IV und V fettreichere Nahrung eine vermehrte N-Ausscheidung mit den Fäzes, wie es Freund auf Grund gewisser Untersuchungen glaubte behaupten zu können, nicht mit sich zu bringen scheint. Ebensowenig führt diese relativ reichliche Fettzufuhr während der Periode VI zu einer gesteigerten Mineralausscheidung mit den Fäzes (siehe Tab. 18 und 19; Fig. 7 S. 290).

Perzentuell nimmt die Retention während des Typhusvakzinefiebers auf 16 resp. 27 % gegen 38 resp. 39 % während der Normalperioden ab. Bei einer durch die ganze Zeit unveränderten und für normale Verhältnisse ausreichenden Nahrungsaufnahme tritt also beim Fieber nach Typhusvakzination eine Zunahme in der Stickstoffausscheidung mit dem Urin ein. Wir finden also hier dieselbe Veränderung betreffs des Stickstoffumsatzes wie bei dem Fieber nach der Schutzpockenimpfung.

c) Mineralumsatz.

Gesamtascheumsatz (Tab. 18 und 19; Fig. 7 S. 290).

Im Umsatz der Gesamtasche tritt als Folge der Typhusvakzineinjektion bei beiden Kindern eine verschlechterte Resorption ein, 25 resp. 27 % gegen 31 resp. 39 % während der Normalperioden. Diese verschlechterte Retention kommt bei den zwei Fällen auf verschiedene Weise zustande. Im Fall I sind nämlich die Harnsalze vermehrt bei einem unveränderten Wert für die Salze in den Fäzes, während im Fall II der Wert der Harnsalze den Normalwert unbedeutend übersteigt, während die Salze in den Fäzes gleichzeitig im Vergleich zu dem entsprechenden Wert während der Normalperiode beträchtlich vermehrt sind. Eine Möglichkeit für eine Deutung dieses verschiedenen Verhaltens liefert im folgenden die kritische Betrachtung des Phosphor-, Kalzium- und Magnesiumumsatzes. Wir finden also auch hier dieselbe Tendenz zur Verschlechterung der Retention, wie sie früher als Folge der Schutzpockenimpfung beschrieben worden ist. In Anbetracht der Resultate des letztgenannten Eingriffs dürfte es nicht ganz unberechtigt sein zu vermuten, dass die Beobachtungszeit in dieser letzteren Untersuchung über die Wirkung des Typhusvakzins nicht zureichend war, um eventuelle, postfebril sich manifestierende Veränderungen, spez. betreffs des CaO- und MgO-Umsatzes ersichtlich werden zu lassen.

Kaliumumsatz (Tab. 20 und 21; Fig. 8, S. 292).

Die Typhusvakzineinjektion bringt betreffs des K_2O-Umsatzes keine oder nur eine unbedeutende Einwirkung auf die

Resorption mit sich, dagegen wird die Retention verschlechtert, perzentuell 8 resp. 16 % gegen 26 resp. 28 % in den Normalperioden. Dies geschieht im Fall I durch eine vermehrte Ausscheidung, hauptsächlich durch den Urin, zu einem sehr geringen Teil mit den Fäzes, während das Verhalten im Falle II das entgegengesetzte ist. Eine sichere Erklärung lässt sich dafür nicht geben.

Der Kaliumumsatz scheint indes bei Fieber sowohl nach gewöhnlicher Vakzination als nach Typhusvakzination in der Weise beeinflusst zu werden, dass die Retention verschlechtert wird. Wenn man nach diesen Untersuchungen urteilen darf, scheint von den beiden Eingriffen das Typhusvakzin vielleicht eine stärkere Einwirkung auf den Kaliumumsatz auszuüben.

Natriumumsatz (Tab. 22 und 23; Fig. 9, S. 293).

Die Analysen betreffs des Natriums- und Chlorumsatzes beim Typhusvakzinefieber deuten wohl in beiden Fällen auf eine Verschlechterung der Retention; da sie aber graduell nicht einen ebenso augenfälligen Parallelismus der Variationen aufweisen wie früher betreffs der Schutzpockenimpfung, dürfte es hier am zweckmässigsten sein, die beiden Substanzen je für sich zu behandeln. Im allgemeinen kann man sagen, dass der Chlorumsatz mit Hinsicht auf die eintretenden Veränderungen in der Retention, absolut und perzentuell gerechnet, ausgesprochenere Veränderungen zeigt als der Natriumumsatz.

Der Na_2O-Umsatz zeigt im grossen ganzen im Verhältnis zur Normalperiode perzentuell unveränderte Resorption. Die Retention weist eine Tendenz zur Verschlechterung auf, wenn auch, besonders im Fall II, nur perzentuell berechnet und von so unbedeutender Art, dass es in Frage gestellt werden kann, ob man daraus irgendwelche Schlussätze ziehen darf. Wesentliche und in beiden Fällen gleichartige Veränderungen der Natriumausscheidung mit dem Urin und den Fäzes infolge des Eingriffes kommen nicht zum Vorschein.

Chlorumsatz (Tab. 30 und 31; Fig. 13, S. 302).

Die Chlorresorption ist absolut und perzentuell etwas verschlechtert, was darauf beruht, dass die Chlorwerte mit den Fäzes etwas erhöht sind, 0,040 resp. 0,032 g gegen 0,014 resp. 0,010 während der Normalperioden. Was die Retention betrifft, so zeigt dieselbe eine starke Verschlechterung, so dass die Bilanz für den Fall II sogar negativ wird, wenn auch die ausgeführte Menge die Einfuhr nur höchst unbedeutend übertrifft. In diesem Fall (II) wird auch eine erhöhte Chlorausscheidung mit dem Urin ersichtlich, wofür das Analogon im Fall I fehlt.

Man dürfte mit gutem Grund in Frage stellen können, ob die 4-Tages-Perioden, mit welchen bei diesen Typhusvakzineversuchen gearbeitet wurde, nicht zu lang waren, mit Rücksicht auf die rasch verlaufenden Veränderungen betreffs des Natrium- und Chlorumsatzes, auf die man nach dem Vakzinationsversuch zu rechnen hatte. Kurzdauernde Fluktuationen nach aufwärts oder abwärts können dadurch bei Berechnung des Mittelwertes für die fragliche Periode nicht sichtbar werden. Dieser Verdacht bekommt eine gewisse Stütze bei Prüfung der Resultate im Falle III (siehe Fig. 14, S. 316), bei welchem wie erwähnt tägliche Analysen über die Einfuhr von Chlor und die Ausfuhr desselben mit dem Urin gemacht wurden, nebst Bestimmungen über den Chlorgehalt des Blutserums.

Von den übrigen Fällen unterscheidet sich die Untersuchung in Fall III teils darin, dass das Intervall zwischen Periode V und VI 7 Tage ist statt 6; teils dadurch, dass die Fieberperiode nur 3 Tage umfasst statt 4 und endlich darin, dass die Analysen auch über die 2 nächstfolgenden afebrilen Tage erstreckt wurden. Das durch das Typhusvakzin erzeugte Fieber ist, wie man sieht, recht niedrig. Die Zufuhr an Chlor variiert während der Beobachtungszeit unbedeutend. Die Chlorelimination, die sich während der 24 Stunden nach der Injektion im gleichen Wert erhält wie während der Mehrzahl der Normaltage und während der zwei letzten Tage der Periode V, zeigt am folgenden Tag trotz geringerer Cl-Zufuhr

eine ausgesprochene Steigerung, von 0,272 auf 0,379 g. — Schon am nächsten Tag tritt aber bei unveränderter oder ein wenig höherer Zufuhr eine bedeutende Senkung der Ausfuhr bis zu 0,227 g ein. Diese Senkung setzt sich am folgenden Tag fort, an dem die Temperatur wieder normal wird und die Ausscheidung eine Minimalzahl von 0,173 g erreicht, worauf sie am nächsten Tag mit 0,264 g wieder den normalen Ausgangswert erreicht. In der Blutchloridkurve kommen, wie man sieht, keine grösseren Variationen vor.

Die in diesem Falle zweifellose, aber rasch vorübergehende initiale Steigerung der Chlorausscheidung wäre bei Ziehung des Mittelwertes für die Ausscheidung während der ganzen Periode, so wie er bei den 4-Tages-Perioden in den beiden vorhergehenden Untersuchungen berechnet wurde, offenbar nicht konstatierbar worden. Der rasch vorübergehende Charakter der Erhöhung und die nachfolgenden normalen und unternormalen Werte hätten dies verhindert. Die Analysenresultate im Fall III geben also meiner Ansicht nach eine Stütze für meine oben vorgebrachte Vermutung, dass die Periode VI in Fall I und II infolge ihrer Länge möglicherweise für das Studium der durch die Typhusvakzineinjektion hervorgebrachten Veränderungen des Na_2O- und Cl-Umsatzes weniger geeignet war. Die Analysenresultate können u. a. eine akzeptable Erklärung dafür geben, dass die Analysen für das während der Periode VI in Fall I mit dem Urin ausgeschiedene Natrium und Chlor nicht wie im Fall II erhöhte Werte gaben: Wenn man nämlich annimmt, dass eine event. vorhandene Steigerung von kurzer Dauer war und dass diese eventuelle Steigerung unmittelbar von relativ niedrigen Ausscheidungswerten gefolgt war, welche letztere bei der Berechnung der Mittelzahl für die Ausscheidung in dieser Periode als Ganzes einen überwiegenden Einfluss auf das Rechnungsresultat erhielten. In anderen Fällen — und so, kann man sich denken, war das Verhalten im Fall II — kann der aufsteigende Teil der Kurve durch seine Höhe oder zeitliche Dauer einen entscheidenden Einfluss auf den Wert der Mittelzahl ausüben, wodurch eine gesteigerte Ausscheidung während

der Periode ersichtlich wird. Mit Hinsicht auf das oben Gesagte sind weitere und erweiterte Studien über diesen Punkt, in der gleichen Art wie die im Fall III vorgenommenen, erforderlich.

Fall III ist insofern von Interesse, als sich hier, besser ablesbar als bei Fall I und II, sowohl im Gefolge der Vakzination als der Typhusvakzineinfektion initial mit dem Fieber eine Steigerung der Chlorausscheidung einstellt, welche später von einer mehr weniger starken Senkung der Elimination derselben Substanz gefolgt ist.

Kalziumumsatz (Tab. 24 und 25; Fig. 10, S. 296).

Die Retention von CaO zeigt beim Fall I keine sichere Veränderung im Vergleich zum normalen Verhalten. Die Ausscheidung mit Harn und Fäzes hält sich während der Periode VI auf demselben Wert wie in der Normalperiode. — Im Fall II dagegen resultiert die Typhusvakzineinjektion in einer verschlechterten Retention infolge einer gesteigerten Ausscheidung mit den Fäzes, 33 % gegen 47 % in der Normalperiode. Die Ausscheidung mit dem Urin hält sich in beiden Fällen unverändert auf dem gleichen Niveau. In diesem Fall bringt also die Typhusvakzineinjektion eine ähnliche Tendenz zu einer verschlechterten CaO-Bilanz mit sich, wie wir es früher als Folge der Schutzpockenimpfung konstatiert haben.

Magnesiumumsatz (Tab. 26 und 27; Fig. 11, S. 297).

Derselbe stimmt mit dem CaO-Umsatz vollständig überein, indem im Fall I keine Einwirkung ablesbar ist, während im Fall II eine gesteigerte Ausscheidung mit den Fäzes zu einer beträchtlich verschlechterten Retention führt, 6 % gegen 21 % in der Normalperiode. Auch hier liegen die Werte für die Mg-Ausscheidung mit dem Urin in beiden Fällen in unveränderter Höhe.

In Anbetracht dessen, dass nach der Schutzpockenimpfung der maximale Effekt auf den CaO- und MgO-Umsatz sich erst relativ spät und erst nach dem Temperaturabfall

geltend machte, erscheint es nicht unmöglich, dass durch Analysen, welche die unmittelbar auf die Periode VI folgenden afebrilen Tage umfasst hätten, für den Fall II eine noch stärkere Einwirkung betreffs der fraglichen Substanzen und für Fall I eine eventuell erst da gesteigerte Ausscheidung sichtbar geworden wäre.

Phosphorumsatz (Tab. 28 und 29; Fig. 12, S. 300).

In beiden Fällen folgt auf die Typhusvakzineinjektion eine gesteigerte P_2O_5-Ausscheidung hauptsächlich mit dem Urin, unbedeutend mit den Fäzes. Das bringt eine verschlechterte Retention mit sich, am ausgesprochensten im Fall I. Perzentuell beträgt die Retention 19 resp. 53 % gegen 59 resp. 70 % während der Normalperiode.

Auch hier herrscht zwischen den Wirkungen der Schutzpockenimpfung wie der Typhusvakzineinjektion auf den P_2O_5-Umsatz insofern Übereinstimmung, als beide Eingriffe eine Verschlechterung der P_2O_5-Retention mit sich bringen.

Betreffs des *Wasserumsatzes* in Periode VI sei auf S. 304 verwiesen.

Die im Fall I im Verhältnis zu vorhergehenden Perioden kleinere Urinmenge sollte einer verminderten Nahrungsaufnahme zugeschrieben werden können (siehe das Versuchsprot. S. 225).

Aus dem Vorgebrachten dürfte hervorgehen, dass die Veränderungen, welche als Folge der Typhusvakzineinjektion nachgewiesen werden konnten, für die Mehrzahl der untersuchten Substanzen im grossen ganzen mit jenen gleichartig sind, die früher als Folge der Schutzpockenimpfung konstatiert wurden. Betreffs der Substanzen, bei welchen keine deutliche Übereinstimmung zwischen den Resultaten erhalten wurde, sind die Gründe angeführt worden, welche annehmen lassen, dass dieses Verhalten seine Ursache in der Versuchsanordnung gehabt, die in Fall I und II bei den Typhusvakzineversuchen zur Anwendung kam.

So wurde betreffs des Natriums und Chlors oben hervorgehoben, dass die Untersuchungsperiode VI wahrscheinlich

zu lang war im Hinblick auf die raschen und kurzdauernden Variationen der Ausscheidungskurve für Chlor, zu welcher Vermutung besonders Fall III Anlass gibt. In letztgenanntem Fall zeigt die Ausscheidungskurve für Chlor eine augenfällige Ähnlichkeit im Verlaufe nach beiden Eingriffen.

Dass die Resultate bezüglich des Kalzium- und Magnesiumumsatzes nach den beiden Eingriffen nur im Fall II eine ausgesprochenere Übereinstimmung gezeigt haben, während sich im Fall I eine solche nicht im selben Grad zeigte, wurde dem Umstand zugeschrieben, dass die Beobachtungszeit nach der Typhusvakzination nicht hinreichend lang war. Dies wurde im Hinblick auf die gewonnenen Erfahrungen angenommen, die oben betreffs der Ausscheidungsverhältnisse der betreffenden Substanzen nach der Schutzpockenimpfung dargestellt sind.

VII. Die Bedeutung der parenteralen Infektion im Lichte der vorliegenden Untersuchung.

In der Einleitung dieser Arbeit wurde eine kurzgefasste Darstellung über die Bedeutung der parenteralen Infektionen im Säuglingsalter gegeben, besonders mit Hinblick auf ihre allgemeine Einwirkung auf den Ernährungszustand. Dabei mussten nach Erwähnung der vorhandenen, mehr speziell auf die Stoffwechselveränderungen gerichteten Untersuchungen unsere gegenwärtigen Kenntnisse über diesen Punkt als äusserst unvollständig bezeichnet werden.

In ihrer Schilderung der Stoffwechselstörungen bei parenteraler Infektion halten Czerny-Keller es für wahrscheinlich, dass kaum ein Anlass vorliegt, für das Kindesalter bei Infektionen eine andere Einwirkung des Fiebers auf den Stoffwechsel zu erwarten, als sie bei Tierversuchen und bei Erwachsenen gefunden wurde. Aus dem früher Gesagten dürfte indes hervorgehen, dass die Einwirkung der parenteralen Infektionen vor allem auf denjenigen Gebieten des Stoffwechsels bei Erwachsenen, die in diesem Zusammenhang von Interesse sind, bisher auch nicht annähernd als hinreichend erforscht betrachtet werden können. Da man weiss, dass die

Verhältnisse bei Erwachsenen auf den meisten Gebieten nicht ohne weiteres auch für das Kindes- und speziell für das Säuglingsalter als gültig betrachtet werden können, scheint man nicht *a priori* ganz berechtigt zu sein, bei Erwachsenen und Säuglingen gleichartige Veränderungen betreffs der durch Infektion hervorgerufenen Stoffwechselstörungen vorauszusetzen.

Der Umstand, dass das Fieber nach neuerer Auffassung selten den primären oder den hauptsächlichen für den Stoffwechsel schädigenden Faktor ausmacht, sondern dass die Infektion als solche mit den durch dieselbe hervorgerufenen Reaktionen, darunter dem Fieber, das schädigende Moment vorstellt, dürfte CZERNY-KELLER's Äusserung (Bd. II, S. 75) berechtigt erscheinen lassen: »Es erscheint zudem nicht wünschenswert den Einfluss des Fiebers, gesondert von allen übrigen Krankheitserscheinungen zu studieren».

Die eigenen Untersuchungen des Verfs. machen auch einen Versuch aus — vollständiger als bei früheren, am Menschen ausgeführten Studien — nicht nur die mit dem Fieber gleichzeitigen, vielleicht durch dasselbe hervorgerufenen Stoffwechselveränderungen zu studieren, sondern auch jene, die man für eine mehr direkte Folge der Infektion an sich halten könnte. Als Repräsentanten für Infektion und Intoxikation sind hier Kuhpockenvakzination bezw. Typhusvakzineinjektion angewendet worden, und dabei konnten in beiden Fällen prinzipiell gleichartige Veränderungen in Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz konstatiert werden, wie aus den hier mitgeteilten Resultaten hervorgehen dürfte. Diese Veränderungen bestanden im allgemeinen in einer gesteigerten Ausscheidung der verschiedenen Substanzen, für gewisse von ihnen in einem bedeutenden Grad. Dabei haben dieselben für den gesteigerten Eliminationsbedarf ihre für normale Verhältnisse charakteristischen Hauptausfuhrwege benützt. Die fraglichen Störungen im Stoffwechsel haben sich in gewissen Fällen von dem Vorhandensein einer febrilen Temperatur absolut unabhängig erwiesen. In anderen Fällen wieder können die Veränderungen, die bei afebriler Temperatur nachgewiesen wurden, vielleicht nur scheinbar vom vorhergegangenen Fieber

unabhängig sein, wie dies früher hervorgehoben worden ist. Es lässt sich natürlich nicht entscheiden, inwiefern das schädigende Moment direkt in den Umsatz aller jener Substanzen eingreift, wo der Stoffwechsel Störungen gezeigt hat, oder ob dies nur für einen Teil derselben gilt und die übrigen Substanzen sekundär zur Aufrechterhaltung eines zweckmässigen physikalisch-chemischen Gleichgewichtsverhältnisses in Blut und Geweben beeinflusst werden.

Es sind selbstverständlich fortgesetzte Untersuchungen erforderlich, um ein sicheres Urteil darüber zu gewinnen, wie diese Eingriffe, die Kuhpockenvakzination bezw. die Typhusvakzination auf artifiziell ernährte Kinder wirken. Mit Hinsicht auf das, was von anderen Gebieten über den weniger stabilen Mineral- und Wasserumsatz des künstlich ernährten Kindes speziell in Fällen konstitutioneller Anomalien bekannt ist, scheint die Annahme nicht zu gewagt, dass bei solchen als Folge parenteraler Infektionen bedeutend eingreifendere Störungen im Stoffwechsel zu erwarten sind, als bei den hier untersuchten natürlich ernährten, völlig gesunden Kindern nachgewiesen werden konnten.

Ebenso sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu erforschen, inwiefern auch infolge anderer parenteraler Infektionen Stoffwechselstörungen auftreten, welche denen, die Verfasser in dieser Arbeit nachgewiesen hat, im Prinzip ähnlich sind. Dass dies der Fall ist, dürfte nach Ansicht des Verfassers sehr wahrscheinlich sein; die bisher ausgeführten, wenn auch sehr mangelhaften Untersuchungen, nämlich die von Schkarin an künstlich ernährten Kindern, deuten in diese Richtung.

Mit den hier vorliegenden Untersuchungsresultaten ist meiner Meinung nach ein Ausgangspunkt für ein tieferes und eingehenderes Verständnis der Wirkung der parenteralen Infektion auf den Ernährungszustand, speziell auf das Körpergewicht, gewonnen, für dessen Variationen gerade der Mineral- und Wasserumsatz bekanntlich eine dominierende Rolle spielt. Dass eine durch parenterale Infektion gestörte Bilanzlage, speziell betreffs des Mineralumsatzes, zur Entstehung im

klinischen Sinne akuter Ernährungsstörungen beitragen wird, scheint mir eine plausible Annahme.

Könnten spätere Studien über die Wirkung parenteraler Infektionen auf artifiziell ernährte Kinder betreffs des CaO- und MgO-Umsatzes ähnliche Resultate zeigen wie die in dieser Arbeit erhaltenen, d. h. eine Tendenz zur Steigerung der CaO- und MgO-Ausscheidung mit den Fäzes während des Temperaturabfalls und nach demselben, so würde dies zusammen mit den anderen oben berührten Verhältnissen vielleicht zur Erklärung der Entstehung postinfektiöser Dystrophien von verschiedenen Typen beitragen können.

Vielleicht könnten durch solche Untersuchungen auch mehr oder weniger divergente Ausscheidungskurven für verschiedene Mineralsubstanzen nachgewiesen werden, so wie dies in diesen untersuchten Fällen angedeutet ist, beispielsweise betreffs der Ausscheidung von Natrium und Kalzium, Chlor und Phosphorsäure usw. — Derartige Untersuchungen, ev. durch Blutanalysen komplettiert, könnten vielleicht ein Licht auf die Pathogenese manifester Spasmophiliesymptome im Zusammenhang mit akuten Infektionen werfen. Die grosse Bedeutung der Infektionen für die Manifestation spasmophiler Symptome ist bekanntlich kürzlich von Wetzel, 1922, scharf hervorgehoben worden.

Hiermit sind einige der Probleme angedeutet, die zu fortgesetzten gleichartigen Untersuchungen an artifiziell ernährten Kindern auffordern.

Die teilweise, spez. in bezug auf den Mineralumsatz weitgehenden Veränderungen, die in dieser Arbeit konstatiert werden konnten, müssen aus den im vorhergegangenen auseinandergesetzten Gründen (vgl. S. 321) hauptsächlich in den intermediären Stoffwechsel verlegt werden. Der innere Mechanismus für die Entstehung dieser Veränderungen ist ganz sicher ausserordentlich verwickelt. Die vorliegende Untersuchung scheint keinen sicheren Beitrag zur Erklärung desselben liefern zu können.

Es liegen Erfahrungen vor, die auf die Möglichkeit deuten, dass diese Störungen als Ausschlag der Abwehrreaktionen

des Organismus gegen die körperfremden Substanzen aufzufassen sind, welche bei der Infektion und Intoxikation entstehen. Die Einwirkung derselben kann direkt auf Blut und Gewebe gerichtet gedacht werden. Man kann sich die Veränderungen aber auch als mehr indirekt auf nervösem oder innersekretorischem Wege ausgelöst vorstellen.

Dass sich wahrscheinlich nervöse Regulationszentren für den Stickstoffumsatz vorfinden, wurde im vorhergehenden bereits hervorgehoben. Ebenso sprechen tierexperimentelle Untersuchungen z. B. von Asher, Pearce, Jost, Jungmann, Rodhe, Ellinger, Mauerhofer für die Existenz nervöser Regulationsfaktoren für die Wasser- und NaCl-Ausscheidung der Nieren.

Von Organen mit innerer Sekretion, welche den Stickstoffumsatz beeinflussen, ist in erster Linie die Thyreoidea zu nennen. In diesem Zusammenhang kann die Thyreoideaanschwellung hervorgehoben werden, die bei Infektionszuständen häufig zu finden ist (Demme, I. Holmgren u. a.). Dass die innersekretorischen Organe durch ihr Sekret den Salzumsatz in bedeutender und mannigfaltiger Weise beeinflussen, hat die Forschung der letzteren Zeit zur Genüge bewiesen. Es dürfte hier genügen, als Beleg für diese Behauptung an die konträre Wirkung des Pituitrins und Adrenalins auf die Kochsalzausscheidung (Frey, Bulcke und Wels u. a.), an die regulierende Bedeutung der Thyreoidea auf den Chlorid- und Wasserumsatz und an den Einfluss der Parathyreoidea und der Ovarien auf den Kalkumsatz zu erinnern.

Wie früher hervorgehoben, sind Gründe für die Auffassung vorgebracht worden, dass die bei Fieber vorhandene Tendenz zur Kochsalzretention auf der Aufhebung des normalen NaCl-Austausches zwischen Geweben und Blut beruht. Es scheint mir in diesem Zusammenhang von Interesse, dass Berglund bei seinen Studien über die Einwirkung des Pituitrins auf den Chloridumsatz gefunden hat, dass diese Substanz eine auffallend gleichartige Wirkung ausübt, die sich in Senkung der Blutchloridkurve infolge gesteigerter Aufnahme

der Chloride in die Gewebe und Festgehaltenwerdens derselben äussert.

Aus dieser flüchtig berührten Problemstellung scheint mir hervorzugehen, dass man wahrscheinlich versuchen muss, gerade auf diesen Forschungsgebieten der näheren Erklärung des Mechanismus für die intermediären Stoffwechselstörungen durch parenterale Infektionen näher zu kommen. Andererseits zeigen sie die unerhörte Mannigfaltigkeit der Faktoren, zu denen ein Studium dieser Fragen Stellung nehmen muss.

VIII. Ergebnisse.

1. In der Absicht, einen Beitrag zur Kenntnis des Einflusses der parenteralen Infektionen und Intoxikationen auf den Stoffwechsel des Säuglings zu liefern, wurde der Fett-, Stickstoff- und Mineralumsatz an zwei natürlich ernährten, völlig gesunden Kindern studiert, welche einer Schutzpockenimpfung und einer Typhusvakzination unterworfen worden waren. Diese Eingriffe wurden wegen der Möglichkeit ihrer Anwendung zu experimentellen Zwecken bei Kindern als Typen für parenterale Infektion resp. Intoxikation gewählt. Ausserdem wurde unter gleichen Verhältnissen der Chloridumsatz auch noch an einem dritten Kind studiert.
2. Mit normalen Verhältnissen verglichen, sind bei unveränderter Nahrungszufuhr als Folge der Schutzpockenimpfung wie der Typhusvakzination prinzipiell gleichartige Verschiebungen sowohl im Fett- als im Stickstoff- und Mineralumsatz eingetreten. Indem sie eine gesteigerte Ausscheidung der meisten untersuchten Substanzen mit sich brachten, haben diese Eingriffe in der Hauptsache auf die Retention eingewirkt, während man Grund zur Annahme hat, dass die Resorption nur unbedeutend beeinflusst wurde.
3. Durch Untersuchung des Umsatzes dieser Substanzen bei der Schutzpockenimpfung vom Tage nach dem Eingriff (der Infektion) bis einschliesslich dem 3. Tage nach Schluss

des Vakzinationsfiebers konnten bemerkenswerte Verhältnisse betreffs des Mineralstoffwechsels konstatiert werden. Es zeigte sich nämlich, dass einerseits der Grad der Veränderungen in diesem Umsatz nicht für alle Substanzen mit den Variationen der Fiebertemperatur parallel geht, und andererseits, dass die Veränderungen bezüglich gewisser Substanzen absolut oder scheinbar von dem Vorhandensein einer febrilen Temperatur unabhängig sind.

4. Die noch allgemein gebräuchliche Zusammenstellung: Fieber und Stoffwechsel müsste bei den fortgesetzten Studien durch die Zusammenstellung: Infektion und Stoffwechsel ersetzt werden.

5. Was den *Fettumsatz* betrifft, so wird die Resorption des Fettes durch den Eingriff nicht beeinflusst. Dagegen wird die perzentuelle Zusammensetzung des nicht resorbierten Fettes nach beiden Eingriffen so verschoben, dass in der Fieberperiode und spez. nach derselben der Gehalt an Seifen im Verhältnis zu der Menge des Neutralfettes und der freien höheren Fettsäuren abnimmt.

6. Beide Eingriffe bringen durch gesteigerte Ausscheidung mit dem Urin eine verschlechterte *Stickstoffretention* während der Fieberperiode mit sich. — Wenigstens für die Schutzpockenimpfung kommt diese verminderte Stickstoffretention auch während der postfebrilen Periode zum Ausdruck.

7. Charakteristisch für beide Eingriffe ist die Tendenz zu einer verschlechterten Retention der *Mineralbestandteile*. Betreffs der Schutzpockenimpfung macht sich diese Verschlechterung der Retention für die verschiedenen Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Eingriff auf eine für dieselben typische Weise geltend.

Diese verschlechterte Retention findet sich sowohl vor als während und nach der Fieberperiode. Sie wird präfebril und während der initialen Fieberperiode durch eine gesteigerte Ausscheidung des Natriums und Chlors ausschliesslich mit dem Urin bedingt; während der Floritionsfieberperiode durch eine gesteigerte Ausscheidung

sowohl mit dem Urin (betreffs Natrium, Kalium, Chlor, Phosphor) als mit den Fäzes (betreffs Kalzium und Magnesium); während der postfebrilen Periode schliesslich durch eine gesteigerte Ausscheidung hauptsächlich mit den Fäzes betreffs Kalzium, Magnesium und Phosphor, mit dem Urin nur betreffs Phosphor.

8. Die Untersuchung des *Chlorumsatzes* in den 2 vollständig untersuchten Fällen, verglichen mit den Studien über die tägliche Chloridausscheidung mit dem Urin in einem 3. Fall scheint dafür zu sprechen, dass die Verschiebungen im Chlorumsatz auch unabhängig vom Fieber stattfinden können. So kann schon vor dem Einsetzen des Fiebers eine gesteigerte Ausscheidung der Chloride mit dem Urin konstatiert werden, welche bei relativ niedriger Temperatur im Beginn der Fieberperiode ihr Maximum erreicht. Später tritt während des weiteren Verlaufs der Fieberperiode ein allmähliches Absinken der Ausscheidung zu normalen oder unternormalen Werten ein, worauf der definitive Rückgang zu normalen Verhältnissen stattfindet.

9. Aus den angeführten Gründen scheint es gestattet, die als Folge der Eingriffe nachgewiesenen Verschiebungen im Stoffwechsel in den intermediären Stoffwechsel zu verlegen.

Die Pathogenese für diese Veränderung des Stoffwechsels ist wenig erforscht. Einige für diese Frage bedeutungsvolle Momente werden im Kap. VII S. 333 besprochen.

Tabelle 16. *N-Stoffwechsel. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	1,393	0,675	0,184	0,859	1,209	87	0,534	38
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	1,409	0,697	0,163	0,860	1,246	88	0,549	39
	III	1,483	0,751	0,185	0,936	1,298	88	0,547	37
	IV	1,388	0,809	0,224	1,033	1,164	84	0,355	26
	V	1,405	0,730	0,276	1,006	1,129	80	0,399	28
Typhusvakzinefieber	VI	1,244	0,855	0,185	1,040	1,059	85	0,204	16

Tabelle 17. *N-Stoffwechsel. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	1,456	0,697	0,195	0,892	1,261	87	0,564	39
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	1,432	0,649	0,214	0,863	1,218	85	0,569	40
	III	1,444	0,932	0,210	1,142	1,234	85	0,302	21
	IV	1,425	0,971	0,217	1,188	1,208	85	0,237	17
	V	1,499	0,833	0,223	1,056	1,276	85	0,443	30
Typhusvakzinefieber	VI	1,568	0,882	0,263	1,145	1,305	83	0,423	27

Tabelle 18. *Gesamtascheumsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	1,989	0,794	0,569	1,363	1,420	71	0,626	31
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	2,124	0,932	0,533	1,465	1,591	75	0,659	31
	III	1,975	1,101	0,543	1,644	1,432	73	0,331	17
	IV	2,109	1,025	0,710	1,735	1,399	66	0,374	18
	V	2,061	0,803	0,901	1,704	1,160	56	0,357	17
Typhusvakzinefieber	VI	1,963	0,905	0,573	1,478	1,390	71	0,485	25

Tabelle 19. *Gesamtascheumsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	1,955	0,747	0,454	1,201	1,501	77	0,754	39
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	1,839	0,711	0,505	1,216	1,334	73	0,623	34
	III	1,843	0,925	0,499	1,424	1,344	73	0,419	23
	IV	1,891	0,790	0,571	1,361	1,320	70	0,530	28
	V	1,817	0,668	0,725	1,393	1,092	60	0,424	23
Typhusvakzinefieber	VI	1,948	0,778	0,642	1,420	1,306	67	0,528	27

Tabelle 20. *K_2O-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,572	0,378	0,045	0,423	0,527	92	0,149	26
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,527	0,402	0,044	0,446	0,483	92	0,081	15
	III	0,520	0,428	0,042	0,470	0,478	92	0,050	10
	IV	0,500	0,397	0,049	0,446	0,451	90	0,054	11
	V	0,528	0,397	0,070	0,467	0,458	87	0,061	12
Typhusvakzinefieber	VI	0,519	0,424	0,055	0,479	0,464	89	0,040	8

Tabelle 21. *K_2O-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,584	0,376	0,045	0,421	0,539	92	0,163	28
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,570	0,364	0,062	0,426	0,508	89	0,144	25
	III	0,554	0,385	0,058	0,443	0,496	90	0,111	20
	IV	0,598	0,334	0,067	0,401	0,531	89	0,197	33
	V	0,586	0,344	0,081	0,425	0,505	86	0,161	27
Typhusvakzinefieber	VI	0.568	0,387	0,090	0,477	0,478	84	0,091	16

Tabelle 22. *Na_2O-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,198	0,071	0,035	0,106	0,163	82	0,092	46
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,149	0,124	0,042	0,166	0,107	72	—0,017	—
	III	0,207	0,164	0,024	0,188	0,183	88	0,019	9
	IV	0,161	0,153	0,037	0,190	0,124	77	—0,029	—
	V	0,180	0,051	0,039	0,090	0,141	79	0,090	50
Typhusvakzinefieber	VI	0,154	0,067	0,034	0,101	0,120	78	0,053	34

Tabelle 23. *Na_2O-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,126	0,023	0,020	0,043	0,106	84	0,083	66
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,159	0,025	0,022	0,047	0,137	86	0,112	70
	III	0,148	0,107	0,041	0,148	0,107	72	±0	—
	IV	0,129	0,072	0,035	0,107	0,094	73	0,022	17
	V	0,169	0,033	0,034	0,067	0,135	80	0,102	60
Typhusvakzinefieber	VI	0,179	0,046	0,026	0,072	0,153	85	0,107	60

Tabelle 24. *CaO-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,341	0,029	0,169	0,197	0,172	50	0,144	42
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,388	0,037	0,137	0,174	0,201	59	0,164	49
	III	0,341	0,032	0,175	0,207	0,166	49	0,134	39
	IV	0,340	0,035	0,212	0,247	0,128	38	0,093	27
	V	0,349	0,027	0,255	0,282	0,094	27	0,067	19
Typhusvakzinefieber	VI	0,317	0,023	0,168	0,191	0,149	47	0,126	40

Tabelle 25. *CaO-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,328	0,013	0,162	0,175	0,166	51	0,153	47
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,325	0,012	0,177	0,189	0,148	46	0,136	42
	III	0,326	0,013	0,166	0,179	0,160	49	0,147	45
	IV	0,331	0,013	0,184	0,197	0,147	44	0,134	40
	V	0,340	0,014	0,226	0,240	0,114	34	0,100	29
Typhusvakzinefieber	VI	0,336	0,018	0,207	0,225	0,129	38	0,111	33

Tabelle 26. *MgO-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet).

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,073	0,022	0,031	0,053	0,042	58	0,020	27
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,079	0,023	0,027	0,050	0,052	66	0,029	37
	III	0,076	0,024	0,030	0,054	0,046	61	0,022	29
	IV	0,081	0,020	0,034	0,054	0,047	58	0,027	33
	V	0,078	0,021	0,047	0,068	0,031	40	0,010	13
Typhusvakzinefieber	VI	0,067	0,025	0,027	0,052	0,040	60	0,015	22

Tabelle 27. *MgO-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,066	0,024	0,028	0,052	0,038	58	0,014	21
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,065	0,022	0,034	0,056	0,031	48	0,009	14
	III	0,065	0,020	0,029	0,049	0,036	55	0,016	25
	IV	0,063	0,019	0,032	0,051	0,031	49	0,012	19
	V	0,065	0,023	0,037	0,060	0,028	43	0,005	8
Typhusvakzinefieber	VI	0,066	0,025	0,037	0,062	0,029	44	0,004	6

Tabelle 28. *P_2O_5-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,359	0,077	0,071	0,148	0,288	80	0,211	59
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,318	0,073	0,063	0,136	0,255	80	0,182	57
	III	0,326	0,085	0,071	0,156	0,255	78	0,170	52
	IV	0,337	0,097	0,058	0,155	0,279	83	0,182	54
	V	0,352	0,133	0,116	0,249	0,236	67	0,103	29
Typhusvakzinefieber	VI	0,325	0,175	0,088	0,263	0,237	73	0,062	19

Tabelle 29. *P_2O_5-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,332	0,036	0,062	0,098	0,270	81	0,234	70
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,332	0,048	0,073	0,121	0,259	78	0,211	64
	III	0,317	0,044	0,076	0,120	0,241	76	0,197	62
	IV	0,324	0,175	0,084	0,259	0,240	74	0,065	20
	V	0,349	0,100	0,084	0,184	0,265	76	0,165	47
Typhusvakzinefieber	VI	0,372	0,092	0,084	0,176	0,288	77	0,196	53

Tabelle 30. *Cl-Umsatz. Fall I. Sv. E.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,267	0,203	0,014	0,217	0,253	95	0,050	19
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,282	0,267	0,023	0,290	0,259	92	−0,008	—
	III	0,280	0,329	0,008	0,337	0,272	97	−0,057	—
	IV	0,268	0,240	0,023	0,263	0,245	91	0,005	2
	V	0,281	0,169	0,043	0,212	0,288	85	0,069	25
Typhus-vakzine-fieber	VI	0,260	0,205	0,040	0,245	0,220	85	0,015	6

Tabelle 31. *Cl-Umsatz. Fall II. O. G.*
(Auf 24 Stunden berechnet.)

Periode		Zufuhr	Ausfuhr			Resorption		Retention	
			Harn	Fäzes	Harn und Fäzes	gm	%	gm	%
	I	0,251	0,177	0,010	0,187	0,241	96	0,064	25
Vakzination (Kuhpockenvakzine)	II	0,249	0,191	0,010	0,201	0,239	96	0,048	19
	III	0,253	0,345	0,025	0,370	0,228	90	−0,117	—
	IV	0,251	0,200	0,018	0,218	0,233	93	0,033	13
	V	0,252	0,168	0,032	0,200	0,220	87	0,052	21
Typhus-vakzine-fieber	VI	0,255	0,229	0,032	0,261	0,223	87	−0,006	—

Litteraturverzeichnis.

ALBU-NEUBERG: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906.

BANG: Methoden zur Mikrobestimmung einiger Blutbestandteile. Wiesbaden 1916.

BENJAMIN: Der Eiweissnährschaden des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **10**: 185, 1914.

BERGLUND: Studier öfver koksaltomsättningens fysiologi och patologi. Stockholm 1920.

BIEDL: Innere Sekretion. 3. Aufl. Wien 1916.

BIRK: Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 595, 1911.

BIRK-EDELSTEIN: Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 505, 1911.

BLAUBERG: Über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. Zeitschr. f. Biologie. **40**: 36, 1900.

BRUGSCH: Einfluss des Pankreassaftes und der Galle auf die Darmverdauung. Zeitschr. f. klin. Medizin, **58**: 518, 1906.

CZERNY-KELLER: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Ein Handbuch für Ärzte. 1906—1917.

EDELSTEIN und v. CSONKA: Die qualitative und quantitative Bestimmung flüchtiger Fettsäuren mittels der Vakuumdampfdestillation. Biochem. Zeitschr. **42**: 372, 1912.

EMBDEN und GRAFE: Über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Phosphorsäureausscheidung. Zeitschr. f. phys. Chemie. **113**: 108, 1921.

FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Bd. II, 1911. Zweite Aufl. 1921.

FOLIN-WENTWORTH: A new method for the determination of fat and fatty acids in fæces. Journ. of Biolog. Chemistry. **7**: 421, 1910.

FREUND: Physiologie und Pathologie des Fettstoffwechsels im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **3**: 139, 1909.

FREUND, H. und GRAFE, E.: Über das Verhalten von Gesamtstoffwechsel und Eiweissumsatz bei Tieren ohne Wärmeregulation. Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin. **121**: 36, 1916—1917.

——: Über die Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweissumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem. Pflügers Archiv. **168**: 1, 1917.

FREY, BULCKE und WELS: Die Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn durch Adrenalin. Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin. **123**: 163, 1917.

GRAFE: Untersuchungen über den Stoff- und Kraftwechsel im Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **101**: 209, 1910—1911.

——: Zur Genese des Eiweisszerfalls im Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **116**: 328, 1914.

GREGOR: Der Fettgehalt der Frauenmilch und die Bedeutung der physiologischen Schwankungen desselben in Bezug auf das Gedeihen des Kindes. Volkmanns Vorträge, N. F. 302, 1901.

HAMILTON: The calcium and phosphorus metabolism of prematurely born infants. Acta pædiatrica. Vol. II: 1, 1922.

HEUBNER, E.: Alter und Konstitution in ihrem Einfluss auf Erwerbung und Verlauf von Infektionen (insbesondere Grippe) im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**: 104, 1920.

HITZIG: Über das Verhalten des Harns bei Febris intermittens. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **62**: 358, 1899.

v. HOESSLIN: Über den Kochsalzstoffwechsel bei Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **93**: 404, 1908.

HOLMGREN, I.: Über den Einfluss der Basedow'schen Krankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum nebst einigen Gesetzen der Ossifikation. Nord. Med. Arkiv. **42—43**, 1909—1910; Leipzig 1909.

HOLT-COURTNEY-FALES: A study of the fat metabolism of infants and young children. Am. Journ. Dis. Childr. **17**: 241, 1919.

ISENSCHMID: Über die Wirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. — Als Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels im Fieber. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakologie. **85**: 271, 1920.

JOCHMANN: Pocken und Vaccinationslehre. 1913.

JOST: Die sympathische Innervation der Niere. Zeitschr. f. Biologie. **64**: 441, 1914.

JUNDELL: Zur Kenntnis von dem Verlauf des Vakzinefiebers. Zeitschr. f. klin. Medizin. **63**: 45, 1907.

——: Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der Dyspepsie und der alimentären Intoxikation. Zeitschr. f. Kinderheilk. **8**: 235, 1913.

KELLER: Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Arch. f. Kinderheilk. **29**: 1, 1900.

KLOTZ: Milchsäure und Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. **70**: 1, 1909.

KNÖPFELMACHER: Die Ausscheidung flüssiger Fette durch die Fæces und die Resorption des Milchfettes bei Kindern. Wiener klin. Wochenschr. **1897**: 695.

KOEPPE: Studien zum Mineralstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**: 9, 1911.

KRAUS: Fieber und Infektion in von Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1906.

——: Diskussionsbemerkung. Kongress für innere Medizin. Wiesbaden 1913.

KREHL: Pathologische Physiologie. 1921.

LACHMANN: Über das Verhalten der Kalkausscheidung bei fieberhaften Erkrankungen von Säuglingen. Diss. Breslau 1906.

LANGSTEIN-MEYER: Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. Wiesbaden 1914.

LANGSTEIN-NIEMANN: Ein Beitrag zur Kenntnis der Stoffwechselvorgänge in den ersten vierzehn Lebenstagen normaler und frühgeborener Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **71**: 604, 1910.

LEATHES: On the excretion of nitrogen, creatinine and uric acid in fever. Journ. of Physiol. **35**: 205, 1907.

LINDBERG: Über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings und dessen Beeinflussung durch Frauenmilchfett. Zeitschr. f. Kinderheilk. **16**: 90, 1917.

MAGNUS-ALSLEBEN: Über die Beziehungen zwischen Temperaturerhöhung und Stoffwechselstörung im Fieber. Verhandl. des Congress. f. Innere Medizin. **26**: 516, 1909.

MANSFELD und ERNST: Über die Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung und Wärmebildung im infektiösen Fieber. Pflügers Archiv. **161**: 399, 1915.

MAUERHOFER: Die sekretorische Innervation der Niere. Zeitschr. f. Biologie. **68**: 31, 1917—1918.

MAUTNER: Neuere Arbeiten über das Fieber und den Wärmehaushalt. Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**: 225, 1920.

MC CRUDDEN: The quantitative separation of calcium and magnesium in the presence of phosphate and small amounts of iron, etc. Journ. of Biolog. Chemistry. **7**: 83, 1909—1910; **10**: 187, 1911—1912.

MEYER, C.: Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels bei der Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **77**: 28, 1913.

MEYER, L. F.: Über den Hospitalismus der Säuglinge. Karger, Berlin 1913.

MICHEL: Recherches sur la nutrition normale du nouveau-né. L'Obstétrique. **1896**: 140.

——: Sur le lait de femme et l'utilisation de ses matériaux nutritifs. L'Obstétrique. **1897**: 518.

MICHEL-PERRET: Étude des échanges nutritifs azotés et minéraux chez un nourrisson. Bull. de la Soc. d'Obstétrique de Paris. **1899**: 98.

MOLL: Über Fettvermehrung der Frauenmilch durch Fettzufuhr, nebst einem Beitrag für die Bedeutung der quantitativen Fettunterschiede für das Gedeihen der Brustkinder. Arch. f. Kinderheilk. **48**: 161. 1908.

——: Die klinische Bedeutung der Phosphorsäureausscheidung im Harn beim Brustkind. Jahrb. f. Kinderheilk. **69**: 129, 1909.

v. MONAKOW: Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **122**: 241; **123**: 1, 1917.

MORACZEWSKI: Über die Ausscheidung der Harnbestandteile bei Fieberbewegungen. Virchow's Archiv. **155**: 11, 1899.

MORAWITZ: Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. Handbuch der Biochemie v. Oppenheimer IV, 2. Teil, 1910.

MUHL: Über den Stoffwechsel des gesunden, natürlich ernährten Säuglings und dessen Beeinflussung durch Fettreduktion. Noch nicht publiziert.

MÜLLER, F.: Diskussionsbemerkung. Kongress f. innere Medizin. Wiesbaden 1913.

NEUMANN: Nachträge zur »Säuregemischveraschung» und zu den an diese angeknüpften Bestimmungsmethoden. Arch. f. Anat. und Physiol. Physiolog. Abt. **29**: 208, 1905.

ORGLER: Der Eiweissstoffwechsel des Säuglings. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. **2**: 464, 1908.

PEISER: Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels, besonders der Mineralien im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **81**: 437, 1915.

v. PFAUNDLER: Physiologie des Neugeborenen im Handbuch der Geburtshilfe von Döderlein. 1915.

RACZYNSKI: Die saure Darmdyspepsie der Brust-Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. Ref. **1**: 30, 1902.

RICHTER: Fieber. Handbuch der Biochemie von Oppenheimer. IV, 2. Teil. 1910.

RUBNER-HEUBNER: Die natürliche Ernährung eines Säuglings. Zeitschr. f. Biologie. **36**: 1, 1898.

RÖCKEMANN: Die Beeinflussung der Chorausscheidung durch Phosphorsäurezufuhr. Arch. f. Kinderheilk. **72**: 161, 1923.

SCHABAD: Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Abh. II. Arch. f. Kinderheilk. **52**: 68, 1910.

SCHEEL: Om udskillelse og Retention af klorider. Hospitalstidende N:o 41—42: 1017, 1904.

SCHITTENHELM-WEICHARDT: Eiweissumsatz und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therapie. **11**: 69, 1912.

SCHKARIN: Beiträge zur Kenntnis des Säuglingsstoffwechsels bei Infectionskrankheiten. Arch. f. Kinderheilk. **41**: 81, 1905.

SCHLOSS: Die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch auf Grund neuer Analysen. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**: 499, 1911.

SHARPE-SIMON: The excretion of nitrogen in fever. Journ. of experim. Medicine. **20**: 282, 1914.

SIEBECK: Über den Chloraustausch zwischen den roten Blutkörperchen und der umgebenden Lösung. Arch. f. experim. Patholog. und Pharmakologie. **85**: 214, 1919.

SNAPPER: Über den Zusammenhang zwischen Funktion der Nieren und Chlorretention bei fieberhaften Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **111**: 429, 1913.

SNAPPER: Über eine Permeabilitätsänderung der Zellen als Ursache der Chlorretention bei fieberhaften Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **111**: 441, 1913.

SOBOTKA: Zur Kenntnis des Vaccineprozesses. Zeitschr. f. Heilk. **1893**: 349.

STOLTE: Eine einfache und zuverlässige Methodik der Aschenanalyse. Biochem. Zeitschr. **35**: 104, 1911.

SÜPFLE: Leitfaden der Vaccinationslehre. Wiesbaden 1910.

TOBLER-BESSAU: Allgemeine pathologische Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels im Kindesalter. Bergmann, Wiesbaden 1914.

TOBLER-NOLL: Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels beim gesunden Brustkind. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9**: 210, 1911.

UFFELMANN: Untersuchungen über das mikroskop. und chem. Verhalten der Fæces natürlich ernährter Säuglinge. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **28**: 437, 1881.

VOORHOEVE: Zur Lehre des Kalkstoffwechsels. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. **110**: 231, 1913.

WACKER und BECK: Untersuchungen über den Fett- und Cholesterinstoffwechsel beim Säugling. Zeitschr. f. Kinderheilk. **29**: 331, 1921.

v. WENDT: Mineralstoffwechsel. Handbuch der Biochemie von Oppenheimer. IV, 1. Teil. 1911.

WETZEL: Über die Wirkung des Kaliumions auf die Spasmophilie der Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. **32**: 105, 1922.

AUS DEM KINDERKRANKENHAUS ZU GOTENBURG.
CHEFARZT: MED. DR. A. WALLGREN.

Ein Beitrag zur Kenntnis der »Still'schen Krankheit«

Von

NICOLAI JOHANNSEN.

Bei aller Anerkennung für die Versuche, die gemacht wurden, um in das sicherlich nicht unwichtige Gebiet der chronischen Gelenkserkrankungen auch in der Kinderheilkunde Klarheit zu bringen, müssen wir dennoch wie bekannt eingestehen, dass wir vielen von diesen Krankheiten sowohl hinsichtlich ihrer Ätiologie wie auch ihrer Pathogenese recht unsicher gegenüberstehen. Auch die Symptomatik ist besonders für die chronischen Gelenkserkrankungen im Kindesalter noch so diffus, dass man beinahe nicht zu weit geht, wenn man erklärt, dass die reinen, klaren typischen Fälle selten sind, während die Grenzfälle dominieren, welche Abweichungen zeigen, die entweder rein graduelle oder auch solcher Art sind, dass man unwillkürlich vor die Frage gestellt wird, ob man nicht gegebenenfalls vor einer besonderen Krankheit mit eigener Symptomatologie, Ätiologie und Pathogenese steht.

I. J. 1897 beschrieb der Engländer STILL[1] eine Form von chronischer Polyarthritis im Kindesalter, der er auf Grund gewisser besonderer Züge in der Symptomatologie und im Verlaufe in der grossen und bunten Sammlung der chronischen

[1] Medico-Chirurgical Transactions (The Royal Medical and Chirurgical Society of London) 1897. S. 47. On a form of chronic joint disease in children.

Gelenkserkrankungen in dieser Altersgruppe eine besondere und abgegrenzte Stellung bereiten wollte.

Nach der Mitteilung STILL's welche 12 Fälle von dem Typ umfasste, welcher später »STILL's Krankheit» genannt wurde, sind nur 10—15 Fälle der betreffenden Krankheit publiziert worden, so dass die Gesamtzahl der bisher beschriebenen Fälle 30 nicht erreichen dürfte. In der deutschen Litteratur habe ich 5 Fälle beschrieben gefunden: von STOCK in Kiel[1], von KOEPPE in Giessen[2], von PISKE in Kiel[3], von MÜLLHOFER in Erlangen[4] und von JANZEN in Giessen[5] gefunden. Unter der in englischer Sprache erscheinenden Litteratur habe ich Publikationen von WEBER[6] POINTON[7], KINGSTON[8], NEWLIN[9], BERCLAY[10] und OLYMPIA[11] angetroffen.

Ferner sollen Fälle beschrieben worden sein, deren Zugehörigkeit zu dieser Gruppe als wahrscheinlich angenommen wurde, so von DOLLY (1887), PAUL WAGNER (1888), LACHMANSKY (1900), HENOCH (1895), LUSAREW (1897), CORNIL (1874), BEAU (1874); nach STOCK, von dem diese Angaben stammen, ist jedoch die Eigenschaft dieser Fälle als Repräsentanten für den Krankheitstypus, auf den STILL es ab-

[1] Über einer Fall von Still'scher Krankhet bei einem zweijährigen Knaben. Dissertation. Kiel. 1904.

[2] Ein Fall von Still'scher Krankheit. Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1912. Bd. 76.

[3] Zur Kenntnis der Still'schen Krankheit. Med. Klinik 1913. S. 1968.

[4] Beitrag zur Kenntnis der Stillschen Krankheit. Erlangen 1918. Dissertation.

[5] Zur Frage der Still'schen Krankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 1919. Bd. 90.

[6] A case of the form of chronic joint-disease in children described by STILL. Britt. Med. Journ. 1903. I. S. 730. — Derselbe: Stills type of chronic joint-diseases in children and the so called »Tuberculous Rheumatism». British Journal of Children Diseases 1905. II. S. 208.

[7] Observation upon arthritis in young children. Edinb. Med. Journ. Bd. 22, 1907.

[8] Archiv of Pediatr. XXVI. 1909. S. 417 (cit.).

[9] The British Journal of Children Diseases. 1909. S. 316 (cit.).

[10] Chronic Polyarthritis with enlargement of the lymphatic glands (Stills disease). Brit. Journ. of Children Diseases. 1909.

[11] Cit. nach MÜLLHOFER.

gesehen hatte, recht zweifelhaft, weshalb ich es nicht für notwendig erachtete bezüglich dieser Fälle nähere Nachforschungen anzustellen.

Allgemeine Symptomatologie.

Bevor ich den Fall dieser sogen. STILL'schen Krankheit beschreibe, den ich meiner Auffassung nach am Kinderkrankenhause zu Gotenburg beobachtet habe und der damit der erste in der schwedischen Litteratur mitgeteilte wäre, von dem ich Kenntnis habe, will ich in Kürze eine Darstellung der Symptomatologie, des Verlaufes und der Prognose der Krankheit zu geben versuchen, sowie sich dieselben nach den diesbezüglichen Mitteilungen der ausländischen Autoren ergeben.

Die Krankheit scheint Kinder im frühen Kindesalter, besonders vor dem 7.—8. Jahre zu ergreifen. Kein Fall ist vor dem Alter von 15 Monaten bekannt. EDSALL ist dafür eingetreten auch einen Fall, bei dem es sich um einen 13-jährigen Knaben handelte, zur STILL'schen Krankheitsgruppe rechnen zu dürfen uud ein paar andere Verff. sprechen ebenfalls von Fällen, deren Alter im zweiten Dezennium gelegen war, aber es macht den Eindruck, wie auch STOCK vermutet, als wäre es sehr problematisch, ob es berechtigt sei sie hierher zu rechnen.

Sowohl das männliche wie auch das weibliche Geschlecht ist in der Kasuistik vertreten, und bei dem geringen bisher vorliegenden Material kann es natürlich nicht als berechtigt angesehen werden eine Prädisposition für das eine oder das andere Geschlecht nachzuweisen zu versuchen.

Der Krankheit scheint oft eine akute Infektionskrankheit vorauszugehen; als solche können akute Darmerkrankung, akute Endokarditis, chronische Pneumonie genannt werden.

Die Symptome selbst pflegen in der Regel recht schleichend einzusetzen und das erste Symptom ist in der Regel ein *Fieber*, für welches man keine Ursache finden kann. Dieses Fieber ist gewöhnlich von remittierender und unregelmässiger Beschaffenheit, und schon STILL unterscheidet zwischen zwei

verschiedenen Typen desselben, einem protrahierten mit einer unregelmässigen und zackigen Fieberkurve und einem periodischen Fiebertypus, wo Zeiten mit Fieber von der eben genannten Beschaffenheit mit fieberfreien Intervallen abwechseln können. Diese beiden Fiebertypen scheinen in der ganzen Kasuistisk wiederzukehren, doch scheint die periodische Fieberkurve die häufigere zu sein. Im allgemeinen kann man nicht sagen, dass diese Fieberperioden, resp. Remissionen mit Verschlechterungen, resp. Verbesserungen in dem übrigen Krankheitsbilde zusammenfallen, aber in einzelnen Fällen (Stock) scheint dieses Verhalten andererseits recht greifbar gewesen zu sein.

Das Symptom, welches sich darnach einzustellen pflegt, sind *Gelenksschwellungen* und diese beherrschen in dem späteren Verlaufe das Krankheitsbild in so hohem Grade, dass es den meisten berechtigt erschien die Krankheit zu den Gelenkserkrankungen zu rechnen. Die Gelenkschwellung kommt langsam und ergreift, gewöhnlich symmetrisch, die eine Gelenksgruppe nach der andern, oft mit den Knie und Ellbogengelenken beginnend, um dann auch auf die Hand-, Fuss-, Finger- und Zehengelenke überzugreifen. Auch die kleinsten Gelenke werden angegriffen, und selbst die Gelenke der Wirbelsäule bleiben nicht verschont. Besonders scheint die Halswirbelsäule oft angegriffen und in ihrer Beweglichkeit behindert zu sein (Still, Koeppe, Olympia, Weber, Piske, Stock). Die einzigen Gelenke, welche nicht unter den angegriffenen genannt werden, sind die Hüft- und Schultergelenke, vielleicht wegen ihrer für die Untersuchung schwer zugänglichen Lage. Die Gelenkschwellung nimmt gewöhnlich langsam und stetig zu, die Kniegelenke werden kugelförmig angeschwollen, ebenso die Fingergelenke. Das Auffallende ist indessen, dass diese oft exzessiven Gelenksanschwellungen nicht durch Exsudat bedingt sind, sondern, wie durch mehrere Sektionsfälle[1] sowie auch durch Gelenkpunktion völlig sicher festgestellt wurde, durch eine Schwellung der Kapseln und des periartikulären Bindegewebes, die Sehnen und Gelenk-

[1] Still hat drei Fälle seziert, Koeppe und Piske je einen Fall.

bänder mitinbegriffen. In keinem einzigen Falle wird von einer Neigung zur Abszedierung gesprochen. Der Knochen scheint nicht geschädigt zu sein und nur in einem Falle wurde eine Schädigung des Gelenkknorpels in Form von kleinen Usuren angetroffen (STILL). Die *Röntgenuntersuchung* hat ebenfalls keine Veränderungen gezeigt (OLYMPIA, JANZEN), wenn man davon absieht, dass die letztgenannte Untersucherin auf eine eigentümliche Form (»Suppositorienform») der Grundphalangen der Hand hinweisen zu müssen glaubte, Im weiteren Verlaufe kann die Gelenksschwellung in ihrer Grösse etwas wechseln, bleibt aber meistens ziemlich unverändert bestehen, auch in Fällen mit vieljährigem Verlaufe.

Bei dieser hochgradigen Affektion der Gelenke ist es jedoch bemerkenswert, in wie geringem Grade *Gelenkschmerzen* und *Bewegungseinschränkungen* vorkommen. Die ersteren sind, wenn sie nicht vollständig fehlen, im allgemeinen recht unbedeutend (STILL, KOEPPE u. a), und ebenso ist eine hochgradigere Krepitation niemals vorhanden, wohl aber bisweilen ein unbedeutendes Knacken, welches vom Bandapparat herrührt. Die Beweglichkeit ist, wie erwähnt, im Verhältnis zum Grade der äusseren Gelenksveränderungen wohl erhalten; dies gilt besonders für die passive Beweglichkeit, während die aktive mit zunehmender Krankheitsdauer mehr und mehr abnimmt, jedoch vielleicht nicht so sehr infolge der Gelenksveränderungen an und für sich, als vielmehr infolge einer für die Krankheit sehr charakteristischen *Muskelschlaffheit* und *Atrophie* (STILL, MÜLLHOFER). Diese erreicht bisweilen exzessive Grade. besonders über den Röhrenknochen der Extremitäten, wo sie zu einer vollständigen Skelettierung führen kann. In diesem Zusammenhang soll bemerkt werden, dass viele Verfasser eine bedeutende Bewegungseinschränkung in der Halswirbelsäule erwähnen. Die *Untersuchung der elektrischen Reizbarkeit* der atrophischen Muskulatur hat nach STILL ergeben, dass die Reizbarkeit nicht verändert ist.

Wir kommen nun zu einem Symptom, welches nach der Gelenkschwellung und dem Fieber das dritte Kardinalsymptom darstellt, nämlich dem *Milztumor*. Dieser war bei 9 von

STILL's 12 Fällen deutlich ausgesprochen und fehlt bei keinem einzigen der in der Litteratur sonst vorkommenden Falle. Er ist jedoch bisweilen, wie z. B. in PISKE's Fall, recht mässig, und STILL u. a. heben hervor, dass seine Grösse gleichzeitig mit Veränderungen, resp. Verbesserungen im Zustande des Patienten schwanken kann, besonders in Übereinstimmung mit Fluktuationen der Fieberkurve. POINTON beobachtete, dass die vergrösserte Milz bei einem 1 1/2 Jahre alten Knaben bei der Untersuchung während einer Remission der Krankheit 1 1/2 Jahre später sich bis zur normalen Grösse verkleinert hatte.

Das vierte Kardinalsymptom bei der STILL'schen Krankheit ist die *Lympdrüsenschwellung*, besonders in der Regio cubitalis, den Axillen und den Leisten; aber auch die Nackendrüsen sind oft vergrössert. Es scheinen also die zu den angegriffenen Gelenken gehörenden regionären Drüsen zu sein, welche anschwellen. Sie werden nach STILL gewöhnlich mässig hart, liegen in Gruppen, wo die einzelnen Drüsen jedoch deutlich von einander abgegrenzt sind und überschreiten gewöhnlich nicht die Grösse einer Haselnuss, können aber bisweilen so gross werden, dass sie sich im Exterieur des abgemagerten Patienten abzeichnen. Die Drüsen sind chronisch angeschwollen, ihre Grösse kann aber ebenso wie die der Milz gleichzeitig mit Schwankungen des Krankheitsverlaufes schwanken (STILL, MÜLLHOFER, WEBER).

Bei den Sektionen, welche vorgenommen wurden, zeigte die Milz abgesehen von der Vergrösserung makroskopisch ein normales Aussehen. Bei mikroskopischer Untersuchung in einem Falle zeigten sich keine pathologischen Veränderungen (MÜLLHOFER). Auch die Drüsen wurden makro- und mikroskopisch untersucht, einerseits bei Sektionen, andererseits durch Probeexzisionen, welche von MÜLLHOFER, PISKE und EDSALL vorgenommen wurden. Im allgemeinen waren die Befunde dabei negativ, und besonders kann das Fehlen von auf Tuberkulose hindeutenden Zeichen sowie von entzündlichen Veränderungen überhaupt hervorgehoben werden. Nur PISKE erwähnt, dass man bei der mikroskopischen Untersuchung

einer probeweise exzidierten Drüse eine Anzahl »junger, plasmazellulärer, lymphogranulärer Zellen» fand, die man sonst bei der HODGKIN-STERNBERG'schen Lymphogranulomatose findet, weshalb der untersuchende Patholog geneigt war die Krankheit als eine Variante der Lymphogranulomatose zu betrachten.

Von sonstigen Symptomen findet man gewisse Veränderungen des *Blutbildes*. So liegt oft eine Anämie von sogen. sekundärem Typus vor, mit einer mässigen Erythropenie, während das Hämoglobin bis zu sehr geringen Werten herabgesetzt sein kann (20—40 %). Die Anämie ist jedoch nicht konstant und bei einem Teile der Fälle nur angedeutet. Eine wachsbleiche Gesichtsfarbe wird von STILL hervorgehoben.

Die Verhältnisse der weissen *Blutkörperchen* verdienen eine besondere Erwähnung. Ihre absolute Anzahl schwankt bei verschiedenen Untersuchern und verschiedenen Untersuchungen zwischen 4000 und 39700. JANZEN hat in einem Falle sehr zahlreiche Untersuchungen im Verlaufe der Krankheit vorgenommen und fand dabei, dass zu Beginn der Krankheit geringe Werte, 5000—8000 vorhanden waren, welche bei hoher Temperatur und schlechtem Zustande des Patienten bis zuf 4000 heruntergehen konnten, während sie bei Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Lokalsymptome eine Vermehrung bis zu übernormalen Werten beobachten konnte.

Die polynukleären neutrophilen Leukocyten sehwankten in ihrem Falle zwischen 26,6 % und 71 %, zeigten eine Vermehrung bei Verbesserungen (Seruminjektion!), aber nicht regelmässig. Die Lymphocyten zeigten umgekehrte Verhältnisse. Die eosinophilen polynukleären Leukocyten fehlten in schweren Stadien der Krankheit und nahmen bei Verbesserungen bis zu einem Maximum von 2,8 % zu. Absolute und polynukleäre Leukopenie, Lymphocytose und Fehlen der Eosinophilen waren also für die schlechtesten Perioden der Krankheit charakteristisch. Pathologische Zellformen wurden nicht beobachtet (JANZEN, MÜLLHOFER, KOEPPE).

Die körperliche *Entwicklung* der Kinder ist natürlich bei dem chronischen Verlaufe der Krankheit oft recht stark ge-

hemmt; die Kinder können bei weiter fortgeschrittener Krankheit nicht gehen, kaum sitzen, sie bewegen sich im Bette mit Schwierigkeit, ihre Fähigkeit die Hände und Finger zum Spiel zu verwenden ist eingeschränkt, sie sind mit einem Wort Invalide. Dagegen ist die geistige Entwicklung nicht gehemmt.

Von STOCK wurde hervorgehoben, dass Symptome von Seiten des Darmkanals in Form von periodischen Durchfällen vorhanden waren. Der gleiche Verfasser spricht von Exanthemen während der Perioden mit hohem Fieber. Der Urin wurde u. a. von STILL genau untersucht, zeigte aber keine Veränderungen, wenn man von einer chronischen Hämaturie im Falle von JANZEN absieht, welche indessen bei Besserung der Krankheit verschwand.

Der *Verlauf* ist exquisit chronisch; Remissionen können eintreten, und ihr Vorkommen ist sogar die Regel. Das Fieber kann wie erwähnt verschwinden, die Milz- und Lymphdrüsenschwellungen nehmen ab, der Allgemeinzustand und das Funktionsvermögen der Extremitäten wird besser, die Gelenkschwellungen können geringer werden. Eine Remission, welche viele Jahre lang dauerte, worauf wiederum ein Rezidiv eintrat, ist von POYNTON erwähnt. STILL's Fälle zeigten alle, abgesehen von kleinen Remissionen, die sich oft nach interkurrenten Infektionskrankheiten(!), wie Masern, Scarlatina, Icterus einstellten, eine unerbittliche Progression und von den 12 Fällen waren zur Zeit der Publikation derselben 3 an interkurrenten Krankheiten *gestorben*. Von den übrigen bekannten Fällen sind drei weitere ad exitum gekommen (MÜLLHOFER, KOEPPE, PISKE), darunter die beiden erstgenannten ebenfalls an interkurrenten Krankheiten.

Verbesserung trat im Falle von JANZEN post oder propter zwei Injektionen von Diphterieserum ein und der Patient konnte entlassen werden. Der einzige Fall, wo man eigentlich von einer Wiedergewinnung von vollständiger Gesundheit sprechen kann, ist der von STOCK i. J. 1904 beschriebene, wo nach einem langen Verlaufe mit hohem Fieber eine dauernde Verbesserung mit vollständig afebriler Temperatur

nach (post?) begonnener Behandlung mit Ung. Credé zu Stande kam. Als PISKE den Patienten an der gleichen Klinik 10 Jahre später untersuchte, war derselbe weiterhin gesund.

Behandlung. Aus dem oben angeführten geht hervor, dass die Therapie bei der hier behandelten Krankheit keine leuchtenden Triumfe gefeiert hat. Ich will im folgenden einfach aufzählen, zur Leitung für andere, was schon vergebens versucht wurde, und mache die Zusammenstellung dabei der Kürze wegen ganz schematisch.

Heisse Bäder: kein Effekt (WEBER).

Heisse Sandbäder: symptomatische, subjektive Wirkung (KOEPPE).

Elektrische Lichtbäder: gelegentliche Wirkung durch Schwitzen (STOCK).

Heliotherapie: kein Effekt (OLYMPIA).

Pyramidon, Salicylsäure, Atophan, Chinin: keine Wirkung, nicht einmal auf das Fieber (JANZEN, STOCK u. a.).

Thiosinamin (nach Vorschlag von IBRAHIM): kein Effekt (JANZEN, OLYMPIA).

Salvarsan: unsicher ob eine Wirkung vorhanden (JANZEN).

Lebertran: neg. (WEBER).

Jodkur: resultatlos (OLYMPIA).

Antistreptokokkenserum: keine Wirkung (STOCK).

Diphterieserum wurde wie erwähnt von JANZEN in zwei auf einander folgenden Injektionen angewendet, von denen die erste nicht den geringsten Effekt hatte, während die zweite von einer Verbesserung gefolgt war. Ob der Glaube der Verfasserin an die kurative Wirkung des Mittels berechtigt ist, erscheint mir daher höchst zweifelhaft.

Ung. colloidale Credé wird von STOCK gleichzeitig mit Stauungs- und Hyperämiebehandlung empfohlen. Nach seiner in extenso wiedergegebenen Fieberkurve scheint es nicht ganz unmöglich zu sein, dass man dieser Behandlung die rasch eintretende Verbesserung zuschreiben kann.

Da es nur durch fortgesetztes Sammeln von Material möglich sein dürfte zur Lösung der Frage beizutragen,

ob und in welcher Hinsicht wir es hier mit einer speziellen Krankheit zu tun haben, habe ich es als zweckmässig erachtet über einen Fall zu berichten, der von mir im Sommer 1922 am Kinderkrankenhause zu Gotenburg beobachtet worden ist, und der die meisten der charakteristischen Merkmale aufweist, die STILL der nach ihm benannten Krankheit zuschreibt. Leider war es mir unmöglich den Patienten länger als ca. 2 Wochen im Krankenhause zu behalten, aber wir konnten doch während dieser Zeit die vorhandenen Symptome wohl beobachten und eine Anzahl Untersuchungen zur Komplettierung von Versuchen vorhergehender Verff. vornehmen, um der Ätiologie auf die Spur zu kommen.

Es handelt sich um einen Knaben, der bei seiner Aufnahme in das Krankenhaus am 20. VII. 1922 4 1/2 Jahre alt war.

Er war der jüngste von 5 Geschwistern, war bei der Geburt ausgetragen und während der Säuglingszeit bei der Brust ernährt. Seine Eltern waren Fischer und ihr Heim lag an der Westküste nahe dem Meere. Daher braucht der Angabe, dass bei den meisten Familienmitgliedern »rheumatische Schmerzen» vorkamen. keine allzu grosse Bedeutung zugeschrieben werden. Das Heim soll recht dürftig gewesen sein und die hygienischen Verhältnisse schlechte. Sowohl die Eltern als auch die vier Geschwister sind jedoch gesund und in der Familie soll keine schwerere Krankheit vorgekommen sein (nach Tbc. wurde besonders gefragt).

Die körperliche und geistige Entwicklung war in allen Punkten zufriedenstellend gewesen. Von Krankheiten, die er durchgemacht hatte, wurde nur Keuchhusten im Alter von 18 Monaten mit nachfolgendem »Schleim auf den Lungen» (wahrscheinlich akute Bronchitis) und englische Krankheit angeführt. Im März 1920 war er indessen sehr gesund und kräftig.

Seine Gelenkserkrankung begann im Sommer 1920 mit einer langsam zunehmenden Schwellung der Knie- und Fussgelenke. Allmählich wurden auch die Ellbogen, die Hände und die Finger symmetrisch angegriffen. Die Schwellung nahm bis zu einem gewissen Grade zu, blieb aber dann unverändert stehen. Von subjektiven Symptomen war anfangs nicht viel zu bemerken; erst im Winter 1921—22 begann der Knabe Schmerzen in den kranken Gelenken zu bekommen. Die Bewegungseinschränkung war unbedeutend und kam spät; so soll der Patient bis April

1922 gehen gekonnt haben. Seitdem sass er gewöhnlich tagsüber; lag nicht zu Bett. Allmählich wurde das rechte Ellbogengelenk steif, insofern als es nicht so vollständig gestreckt werden konnte wie früher.

Was die allgemeinen Symptome betrifft, so wird hervorgehoben, dass der Patient wahrscheinlich Fieber gehabt hatte, aber nur zeitweise: die Temperatur wurde niemals gemessen, sondern die Beobachtung gründet sich auf die subjektive Auffassung von der Körperwärme, der Farbe und dem Durste des Patienten. Psychisch war im Auftreten des Patienten keine Veränderung eingetreten, er soll intelligent und lebhaft, wohl entwickelt gewesen sein. Der Appetit wurde mit zunehmender Krankheit ungünstig beeinflusst und war in der letzten Zeit sehr schlecht; der Knabe magerte auch bedeutend ab. Der Stuhl war ungleich, oft flüssig.

Status präsens 21./VII. 1922.

Körperlich sehr schlecht entwickeltes Kind (Abb. 1). *Subkutanes Fett* äusserst stark reduziert, beinahe bis zur Skelettierung fortgeschrittene Reduktion der *Muskulatur*, besonders in den diaphysalen Teilen der Arme und Beine (Abb. 3). Ausgesprochene allgemeine Muskelhypotonie. Die *Hautfarbe* im Gesicht wachsbleich, an den übrigen Teilen des Körpers kachektisch blassgelb. Der Allgemeinzustand schlecht; der Patient sieht schwach, müde und unlustig aus und hat einen leidenden Gesichtsausdruck (siehe die Bilder). Seine Gemütsstimmung ist weinerlich und reizbar.

Drüsen: In den Axillen, den Leisten und in der Reg. cubitalis grosse, sich im Exterieur abzeichnende Schattierungen von Drüsenpaketen (Abb. 2) mit krachmandelgrossen Drüsen von ziemlich fester Konsistens. Alle Drüsen sind infolge einer gewissen Auflockerung des periglandulären Gewebes sowohl gegen die Unterlage als auch unter einander leicht beweglich und nicht druckempfindlich. In der Regio submaxillaris und im Nacken erbsengrosse und kleinere Drüsen.

Die *Gelenke* zeigen besonders starke Veränderungen von ziemlich gleichförmiger, symmetrischer Ausbreitung (Abb. 2).

Kniegelenke halbkugelförmig aufgetrieben mit stark ausgesprochenem Patellartanz; bei der Palpation bekommt man den Eindruck von starker Fluktuation, wie durch Exudat verursacht, in welches das Lig. patellae und die Patella bei Beugung des Gelenkes einschneiden (Abb. 3). Keine Druckempfindlichkeit. Die Beweglichkeit normal; infolge der Hypotonie in der Muskulatur bekommt man sogar den Eindruck einer leichteren Beweglichkeit als bei einem normalen Kniegelenk. Unbedeutende, weiche, knackende Krepitation.

Fussgelenke: Bedeutende Schwellung der Talokruralgelenke auf beiden Seiten. Unter geringer Schmerzäusserung lassen sich die Füsse in ungefähr normaler Ausdehnung beugen; das Streckvermögen dagegen ist etwas eingeschränkt. Nur geringe aktive Beweglichkeit.

Hüftgelenke: Die Bewegungsfreiheit für passive Bewegungen nicht eingeschränkt, aber extreme Bewegungen rufen Schmerzen hervor und aktiv bewegt der Pat. (wahrscheinlich auf Grund der Schmerzen) die Beine in den Hüftgelenken nicht gerne.

Ellbogengelenke: Starke Schwellung auf beiden Seiten mit Fluktuationsgefühl. Der rechte Unterarm kann nicht weiter als bis auf 90° gestreckt werden, der linke bis auf 140°. Beugung in normaler Ausdehnung (passiv) und ohne nennenswerte Schmerzäusserung. Keine Krepitation.

Hangelenke: Starke Schwellung, auf beiden Seiten gleich, wobei man den Eindruck hat dass sich Exudat in den Gelenken befindet; unbedeutende Schmerzen, gute Beweglichkeit. Schlottergelenke.

Fingergelenke: Sämtliche Fingergelenke, auch die kleinsten, sind geschwollen und geben bei der Palpation das Gefühl, als wären sie mit Exudat gefüllt; sie sehen aus wie sogen. Perlbandsfinger. Starke Hyperextensibilität mit maximaler Hypotonie, vollständige Schlottergelenke.

Aktiv kann der Patient kaum dazu gebracht werden Bewegungen mit den Arman oder Beinen auszuführen, dock kann dies möglicherweise auf seinen Widerwillen gegen die Untersuchung beruhen. Der Knabe kann mit gestreckten Beinen stehen, aber nicht gehen. Er kann ohne Stütze sitzen.

Der Brustkorb zeigt einen rhachitischen Rosenkranz und nach aussen gebogene Brustkorbsränder.

Der Schädel von gewöhnlicher Konfiguration. (Die Halswirbelsäule wurde damals von mir nicht näher untersucht, da mir nicht bekannt war, dass dieselbe die Neigung hat an dem Krankheitsprozess teilzunehmen.)

Die *Lungen* und das *Herz* wiesen keine Veränderungen auf.

Bauch: etwas eingesunken, entsprechend der Abmagerung des Patienten. Milz deutlich palpabel, ca. 1 fingerbreit unter dem Rippenrande; sie besitzt einen runden, weichen, unteren Pol. Die Leber hart; sie reicht in der Mamillarlinie ca. 2 fingerbreit unter den Rippenrand. Kein nachweisbarer Ascites.

Zähne sehr stark kariös mit offenbar schlechter Emailbekleidung, fleckig, teils gelb, teils weiss.

Rachen und Tonsillen ohne Besonderheiten.

Wassermannsche Reaktion im Blute neg. (100,100,100).

Reflexe: Patellarreflexe lebhaft, jedoch kaum pathologisch, Fussohlenreflex normal, Kremaster- und Bauchreflexe sehr lebhaft, ebenso die Sehnenreflexe an den Armen.

Die *Sensibilität* liess sich infolge der Indolenz des Patienten nicht in zuverlässiger Weise prüfen.

Die *Untersuchung der elektrischen Reizbarkeit* ergab folgende Resultate:

Galvanischer Strom. Nervus medianus. Rasche Zuckungen. K. S. Z. 2 m. a. A. S. Z. 2,7 m. a. A. Ö. Z. 10 m. a. K. Ö. Z. > 10 m. a. (Beide A.-Zuckungen waren vielleicht etwas träger als die K.-Zuckungen.)

Musculus quadriceps femoris: Rasche Zuckung bei 11 M. A.

Blutstatus (22./VII). Hgb. (Autenrieth-Königsberger) 42. Rote Blutkörperchen 3,400,000. Leukocyten 9600.

Von den weissen Blutkörperchen waren

54 % neutrophile polynukleäre Leukocyten.
4 % eosinophile » »
36 % Lymphocyten.
4 % Übergangsformen.
2 % basophile polynukleäre Leukocyten.

Durch *Probepunktion* wurde festgestellt, dass die fluktuierende Schwellung beider Kniegelenke und ihrer Umgebung nicht durch Exudat bedingt war, da in der Spritze keine Flüssigkeit erhalten wurde, obgleich an drei verschiedenen Stellen mit Nadeln von steigender Dicke eingestochen wurde. Die spärlichen, gelatinösen Gewebsfetzen, die mit der Nadel herausgesogen wurden, wurden im Ausstrichpräparat gefärbt und mikroskopisch wurde festgestellt, dass sie zahlreiche polynukleäre Leukocyten und spärliche rote Blutkörperchen enthielten (Läsion?).

Ein *Punktionsversuch einer Drüse* in der rechten Leiste ergab kein Resultat. (Die Bitte eine Drüse zwecks Untersuchung exzidieren zu dürfen wurde von den Eltern des Patienten abgeschlagen.)

Intellektuell macht der Patient einen wohl entwickelten Eindruck, er spricht gut und antwortet vernünftig. Spielt wie Kinder seines Alters.

Körperlänge 93 cm. *Gewicht* bei der Aufnahme 11,4 kg, bei der Entlassung 11,7 kg.

Pirquet neg. Mit einigen Tagen Zwischenraum wurde die Mautoux'sche intrakutane Tuberkulinprobe vorgenommen, das erste Mal mit 1 mg, das zweite Mal mit 3 mg Alttuberkulin; in beiden Fällen negativer Ausfall.

Röntgenuntersuchung des Skeletts (Gutachten von Dr. KURT PETTERSON am Sahlgren'schen Krankenhause; Abb. 4 bis 7). Handskelett: eine starke Weichteilverdichtung ringsum die Gelenke. Knochenkerne sind von sämtlichen Knochen des Handgelenks mit Ausnahme des Os pisiforme vorhanden. Der Entwicklungszustand entspricht einem Alter von wenigstens 6 Jahren. Die Knochenkerne haben eckige, unregelmässige Konturen; sie sind teilweise wie angenagt. In der Umgebung sämtlicher Phalangeal- und Metakarpophalangealgelenke mässig starke Weichteilsverdichtungen in etwas wechselndem Grade. Die Metakarpalknochen von gewöhnlichem Aussehen, die Phalangen aber plump durch periostale Apposition. Linke Ellbogengegend: Eine recht starke Weichteilsverdichtung. Die Knochenkerne dem Alter entsprechend. Der Knochenkern des Capitulum humeri hat eine etwas unregelmässige Kontur ebenso wie die Karpalknochen. Die Incisura olecrani zeigt recht starke Auflagerungen und ist deformiert. Die Gelenkspalte breiter als normal. Fussgelenke: auf beiden Seiten gleich, mit einer mässigen Weichteilsverdichtung. Die Kerne der Tarsalknocken dem Alter entsprechend. Alle zeigen eine unregelmässige, wellige Kontur und sind eckig, teilweise angenagt (Naviculare). Die Kniegelenksgegenden auf beiden Seiten gleich. Starke Weichteilsverdichtung. Die Knochenkerne sind eckig und ihre Konturen gegen das Gelenk zu etwas angenagt.

Sämtliche Skeletteile zeigen am Radiogram einen stark herabgesetzten Kalkgehalt. Das Radiogramm der Schädelbasis zeigt keine sicheren Veränderungen.

Endokrines System. Thyreoidea. Der Isthmus fühlt sich schmal und hart an; die Lappen nicht palpabel. Die Haut von normaler Feuchtigkeit, Haarwuchs normal, Unterhautgewebe fest, Nägel wohl entwickelt, keine Gedunsenheit, die Zunge von normaler Grösse, keine Heiserkeit.

Testes herabgestiegen, wohl entwickelt.

Die *Skelettentwicklung* sieh oben.

Sella turcica auf der Röntgenphotographie des Schädels von normaler Grösse.

Zuckerbelastungsprobe: Bei Einverleibung von 100 g Glykose war nach 3 Stunden Zucker im Urin vorhanden; als aber die Menge in einer folgenden Probe auf 40 g Glykose (3,5 g pr. kg Körpergewicht[1]) herabgesetzt wurde, wurde diese ohne Zuckerausscheidung vertragen.

[1] W. KOHN. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 94. H. 1: Über die Toleranzgrenze für Traubenzucker im Kindesalter.

Zwei *Adrenalinproben* wurden vorgenommen, jede mit 0,5 kbcm einer 1 % Lösung als Injektion mit 3 Tagen Zwischenraum. Dabei wurde die Allgemeinreaktion (Blässe, Hitze in der Haut, Schwitzen, Übelbefinden) sowie der Blutdruck, der Puls, die Veränderungen des Blutzuckers und des Blutbilders in ausführlichen Serienuntersuchungen geprüft. Von einer Plublizierung derselben soll hier wegen Raummangels abgesehen werden, zumal die Proben vollkommen normale Verhälthisse ergaben.

Während des Aufenthalts am Krankenhause hielt sich die *Temperatur* anfangs afebril, stieg aber während der letzten Woche etwas, überstieg jedoch nicht 37,5 am Morgen und 37,6 am Abend.

Der *Puls* lag im allgemeinen hoch; besonders in der ersten Woche hielt er sich zwischen 130 und 140 pr. Min., sank aber später und hielt sich so gut wie die ganze übrige Zeit des Krankenhausaufenthaltes zwischen 100 und 120.

Der *Urin* zeigte keine Veränderungen.

Die Milz konnte an den Tagen vor der Entlassung nicht palpiert werden.

Der Patient hatte während seines Aufenthaltes am Krankenhause nur ab und zu unbedeutende Schmerzen in den Gelenken und bewegte dieselben ziemlich unbehindert beim Spiel im Bette. Objektiv zeigten die Gelenke und Drüsen bei der Entlassung dieselben Veränderungen wie bei der Aufnahme. Der Knabe hatte ziemlich guten Appetit und hatte bei der Wägung einige Tage vor seiner Entlassung 0,3 kg zugenommen. Die Urinmengen waren recht gering, 700—400 g pr. Tag, Urinierung und Defäkation waren ohne Besonderheiten.

Es erhebt sich nun die Frage: welche Ätiologie kann man für diese Krankheit annehmen? Handelt es sich um eine Krankheit sui generis oder sollen wir sie als eine Krankheitsform mit von dem einem Falle zum andern ähnlichen Symptomen betrachten, hervorgerufen durch verschiedene Kausalmomente, aber ohne gemeinsame Ätiologie (vgl. Hodgkins disease, Morbus Brighti)?

Bei einer Krankheit von der Art, um die es sich hier handelt, richtet sich der Gedanke natürlich auf das Verhältnis, in dem sie zu der *chronischen rheumatischen Polyarthritis* steht (die übrigens ebenfalls ein diskutabler Ein-

Bild 1.

Bild 2.

Bild 3.

Bild 4.

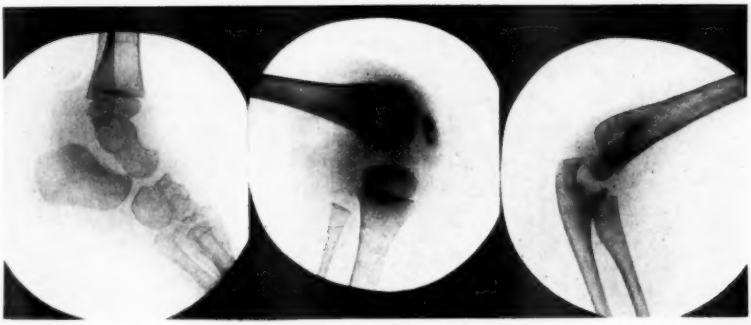


Bild 5. Bild 6. Bild. 7.

heitsbegriff ist). Es scheint recht häufig zu sein, dass die bisher bekannten Fälle von Stillscher Krankheit aus Häusern mit schlechten hygienischen Verhältnissen, aus feuchten, ungesunden Wohnungen, bei Pauperium, herstammten. Auch mein Fall kam von einem armen Fischerheim an der Küste, also aus einem rauhen und rheumabefördernden Klima und in der Familie kamen, wie in solchen Gegenden häufig, viel »rheumatische Schmerzen» vor.

Viele Verff. beschreiben auch im Zusammenhang mit der Krankheit beobachtete Symptome, die auf Affektionen des Herzens hindeuten, von der Art, wie sie so oft rheumatische Gelenkserkrankungen zu begleiten pflegen. Unter STILL's Fällen, 12 an der Zahl, hatte allerdings keiner ein Vitium, aber zwei von ihnen hatten eine klinisch nachweisbare Perikarditis und in drei weiteren Fällen konnte eine solche bei der Obduktion konstatiert werden. Auch im Falle KOEPPE's lag eine Perikarditis vor, was durch die Obduktion bestätigt wurde. Im falle WEBER's ging den Gelenkssymptomen der Krankheit eine akute Endokarditis voraus und der Patient wies später ein systolisches Geräusch über dem Herzen auf, was nach Auffassung des Verf. unter den gegebenen Umständen den dringenden Verdacht gerechtfertigt, dass ein Zusammenhang mit einer rheumatischen Infektion vorlag. Auch POYNTON konnte einen Herzfehler bei seinem Patienten konstatieren (Geräusch und Hypertrophie). Indessen scheinen bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, darunter auch bei meinem eigenen, alle Zeichen einer Herzaffektion zu fehlen. Sehr auffallend ist auch die absolute Resistenz, welche die Krankheit gegenüber der antirheumatischen Therapie zu kennzeichnen scheint, indem kein einziger Fall erwähnt ist, der von einer solchen Behandlung einen greifbaren Nutzen gehabt hätte. Ferner muss gesagt werden, dass Milzschwellung und Lympadenitiden von dem dominierenden Typus, um den es sich hier handelt, für die rheumatischen Arthritiden völlig fremd sind, ebenso wie auch der Umstand, dass schwere Veränderungen der Gelenke, wie Knorpelschäden, deformierende Exostosen, Gelenkexudat, hochgradige Ankylosierung,

welche die chonische rheumatische Polyarthritis kennzeichnen, nach allem, was klinische, röntgenologische und pathologisch-anatomische Untersuchung bis jetzt ergeben haben, bei der STILL'schen Krankheit so gut wie vollständig zu fehlen scheinen, mit Bestimmtheit gegen einen Zusammenhang mit der rheumatischen Polyarthritis zu sprechen scheint. Zu diesem Schlusse kommt auch STOCK, der in seiner Arbeit die Stellung der Krankheit zu den einzelnen bekannten Formen der rheumatischen Gelenkserkrankungen einer eingehenden, kritischen Betrachtung unterzieht.

Einen wie mir scheint wichtigen Punkt muss man klarzulegen versuchen, ob nämlich die Krankheit mit der *Tuberkulose* in Zusammenhang steht, wie dies von vielen Seiten verfochten worden ist. Wer einen Fall des sogen. PONCET'schen rheumatisme tuberculeuse gesehen hat, muss zugeben, dass es nahe liegt zwischen diesen beiden seltenen Krankheiten einen näheren Zusammenhang zu suchen. In der Tuberkulinprobe haben wir indessen ein Mittel, welches uns gestattet mit ziemlich grosser Wahrscheinlichkeit zu behaupten, dass wenigstens nicht alle Fälle der STILL'schen Krankheit auf Tuberkulose beruhen können. Ich will dabei hervorheben, dass in meinem Falle eine PIRQUET-Reaktion und zwei intrakutane Reaktionen mit 1, resp. 3 mg Alttuberkulin neg. ausfielen; das gleiche Resultat hatten im Falle von JANZEN 3 PIRQUET-Reaktionen und eine MANTOUX-Reaktion. Ferner können je zwei negative PIRQUET-Proben in den Fällen von KOEPPE und PISKE verzeichnet werden. Dass man indessen nicht einmal in diesen Fällen Tuberkulose mit Sicherheit ausschliessen kann, geht gerade aus dem letzterwähnten Falle hervor. Dieser zeigte nämlich bei der Obduktion eine vollkommen sichere Lungentuberkulose und die negative Reaktion auf Tukerkulin muss wohl dem schlechten Allgemeinzustand des Patienten zugeschrieben werden. KOEPPE's Patient kam indessen ebenfalls ad exitum und die Sektion ergab, dass ein chronischer pneumonischer Prozess, der trotz der negativen Tuberkulinreaktion die ganze Zeit über den Verdacht erweckt hatte, dass er tuberkulöser Natur sei — nicht Tuberkulose

war, ebenso wie auch sonst keine Zeichen von Tuberkulose entdeckt werden konnten. Zwei Verff. (Weber und Olympia) betrachten die Krankheit als eine Form von tuberkulöser Arthritis, ausschliesslich deswegen, weil ihre Patienten für Tuberkulin positiv reagierten; dies scheint mir jedoch nicht hinreichend kritisch zu sein, wenn man bedenkt, wie häufig diese Reaktion schon im frühen Kindesalter positiv angetroffen wird. Edsall exzidierte bei seinem Patienten, der ebenfalls auf Tuberkulin pos. reagierte, eine Drüse, und fand bei mikroskopischer Untersuchung der Drüse zahlreiche säurefeste Stäbchen, die Tuberkelbazillen glichen, sich aber von diesen in einem sehr wichtigen Punkte unterschieden: sie waren für Meerschweinchen vollständig ungefärlich. Dies erklärt nun der betreffende Verfasser mit der Annahme, dass es sich hier um mitigierte Formen von Tuberkelbaz. handelte, und er betrachtet den Zusammenhang der Gelenkssymtome mit dieser mitigierten Form der Tuberkulose in seinem Falle als wahrscheinlich. Damit möge es sich nun verhalten wie es will: eines scheint sicher zu sein, dass es nämlich für viele Fälle durch die Tuberkulinprobe und durch Obduktionen als ausgeschlossen betrachtet werden muss, dass eine Tuberkulose hat vorliegen können. Die Gelenkveränderungen als solche, sowie sie sich bei den obduzierten Fällen präsentierten, waren ebenfalls nicht von gewöhnlich-tuberkulöser Natur; die einzige Krankheit, welche wahrscheinlich tuberkulösen Ursprungs ist und ähnliche Gelenksveränderungen aufzuweisen hat, ist die Poncet'sche tuberkulo-toxische Polyarthritis, aber die Neigung zur Ankylosierung, die diese Krankheit auszeichnet, findet sich bei der Still'schen Gruppe nicht wieder. Andererseits gehören Milz- und Drüsenschwellungen — so charakteristische Symptome bei der Still'schen Krankheit — nicht zum Poncet'schen Krankheitsbild als solchem. Der Zusammenhang mit der Sternberg'schen Lymphogranulomatose, der von Piske angenommen wurde, wobei er sich auf die histologische Untersuchung einer Drüse stützte, erscheint ebenfalls zweifelhaft, wenn man die Tatsache bedenkt, dass die genannte Krankheit niemals von Gelenkssymptomen begleitet zu sein pflegt.

Lues kann, wie ich glaube, als ätiologische Grundlage nicht in Frage kommen, da die WASSERMANN'sche Reaktion in keinem einzigen darauf untersuchten Falle positiv war (JANZEN, KOEPPE, OLYMPIA, PISKE und mein eigener Fall), sowie auch in dem Falle, wo eine Salvarsanbehandlung versucht wurde, keine sichere Wirkung derselben konstatiert werden konnte (JANZEN).

Ich habe mich in meinem Falle dafür interessiert zu untersuchen, ob nicht etwa eine *endokrine Störung* vorlag, die event. mit der Krankheit in Zusammenhang gebracht werden konnte. Auf diesen Gedanken führte mich in erster Linie das Fehlen von Zeichen eines entzündlichen, fortschreitenden Prozesses, trotz der starken anatomischen Veränderungen die die Krankheit auszeichnen: keine Hitze, Rötung und Schmerzhaftigkeit über den Gelenken oder Drüsen, keine entzündlichen Prozesse bei makro- und mikropathologischen Untersuchungen. Lag möglicherweise eine Stoffwechselkrankheit auf innersekretorischer Grunglage vor? Keine der endokrinen Drüsen (Thyreoidea, Nebennieren), die bei früheren Verff. Gegenstand der Beobachtung gewesen war, hatte Veränderungen aufgewiesen (STILL, KOEPPE), obgleich der leztgenannte, der seine Aufmerksamkeit offenbar auf diesen Punkt gerichtet hatte, eine gewisse Trockenheit der Haut und Sprödigkeit des Haares bemerkte und der erstgenannte hervorhebt, dass 4 von seinen 12 Fällen eine deutliche Protrusio bulbi darboten. Die Versuche, die ich an meinem Patienten vornahm, haben, was seine Reaktion auf Adrenalin[1] betrifft, alle normale Verhältnisse ergeben, und die alimentäre Glykosurie, die bei der ersten Glykose-Toleranzprobe auftrat, scheint, wie aus dem negativen Ausfalle der folgenden Probe hervorgeht, dadurch verursacht worden zu sein, dass die Glykosedosis grösser gewählt wurde, als man das Recht hatte zu verlangen, dass der Patient hätte vertragen müssen. Was die psychische Entwicklung und die sonstigen Symptome betrifft, so zeigte der Patient nichts, was für eine endokrine Störung sprach. Die Thyre-

[1] Vgl.: The effect of adrenalin on healthy persons. BJURE o. SVENSSON. Upsala Läkareförens. Förh. N. F. Bd. 26, H. 5 u. 6.

oideamedikation, die während seines Aufenthalts am Krankenhause in Gang gesetzt — ut aliquid et inter aliud — und später zu hause versuchsweise fortgesetzt wurde, hat, wie ich ein paar Monate nach der Entlassung erfahren habe, zu keinem Resultate geführt. Stoffwechselversuche konnten infolge des kurzen Krankenhausaufenthalts des Patienten nicht durchgeführt werden.

Ein wichtiger ätiologischer Faktor bleibt noch zu erörtern, der bakterielle. Ist die Krankheit ein Ausdruck für eine chronische *allgemeine Sepsis?* Ibrahim, der in Pfaundler und Schlossmann's Handbuch die Still'sche Krankheit berührt, ist der Ansicht, dass betreffs der Ätiologie chronische Sepsis als Ursache der Krankheit sehr plausibel ist und auf alle Fälle nicht ausgeschlossen werden kann (1910). Für Sepsis spricht ja vor allem das Fieber mit seinem remittierenden, hohen Typus, die fortschreitende Kachexie, die Anämie, sowie auch die Milz- und Leberschwellung leicht gegen diesen Hintergrund erklärt werden können. Die Gelenkssymptome als Ausdruck für eine allgemeine Toxinwirkung sind ebenfalls möglich. In vielen Fällen lagen in der nahen Vergangenheit akute fieberhafte Erkrankungen vor. Es wird angegeben, dass nach begonnener Behandlung mit Credé's kollqidalen Silberpräparaten Gesundheit eingetreten sei, und diese Präparate sind wie bekannt ein von vielen gepriesenes Mittel gegen septische Zustände; Stock, der diesen Fall schildert, hält aus dem angeführten Grunde sowie auch angesichts der in diesem Falle einer Sepsis besonders ähnlichen Fieberkurve eine solche für in hohem Grade wahrscheinlich. Das Blutbild spricht keine deutliche Sprache, indem einzelne Untersucher allerdings eine hohe Leukocytose gefunden haben, andere aber, wie Janzen, die diesem Detail viel Mühe und Genauigkeit zugewendet hat, im Gegenteil eine absolute Leukopenie und relative Lymphocytose während der schlechtesten Perioden der Krankheit gefunden haben. Die dabei ebenfalls festgestellte relative Eosinopenie spricht da eher für Sepsis. Piske berichtet in seinem Falle von einem recht merklichen Befunde: er fand im Blutpräparate reichlich sogen.

»Zelleinschlüsse» in polynukleären Leukocyten, in Analogie mit den bekannten Döhle'schen Körperchen bei scarlatina, deren Sage gegenwärtig wohl zu Ende sein dürfte. Ob es mit den Piske'schen Körperchen besser steht ist wahrscheinlich unsicher. Ich habe in meinen Blutpräparaten keine ähnlichen Gebilde beobachtet, muss jedoch zugeben, dass ich meine Aufmerksamkeit nicht besonders auf ihr event. Vorkommen gerichtet hatte.

Diesen mehr oder weniger positiven Faktoren können indessen ein paar ernste negative entgegengestellt werden. Wie oben erwähnt, zeigen die vershiedenen lokalen Prozesse in den Gelenken, der Milz und den Drüsen, auch bei der pathol. anat. Untersuchung nichts, was mit Sicherheit auf eine entzündliche und noch weniger auf eine bakterielle Ursache hindeuten würde. Ausserdem wurden von Janzen und Piske (während der Fieberperioden) Züchtungen aus dem Blute auf verschiedenen Substraten mit negativem Resultate vorgenommen und Janzen hat ihre Züchtungsversuche energisch auch auf Punktate von den Drüsen und Gelenken erstreckt, ohne dass sie ein Wachstum feststellen konnte.

Indessen wissen wir ja, dass man auf Grund negativer Züchtungsversuche bakteriell-toxische Ursachen einer Krankheit nicht ausschliessen darf. Auch unter den Bakterien, die wir kennen, lassen sich viele sehr schwer züchten (Tbc, Lues). Riva hat bei einigen Fällen von akutem Gelenksrheumatismus einen sporogenen Bazillus gefunden, der nur auf einem aus Gelenksflüssigkeit und Pepton zusammangesetzten Substrate wächst, und zahlreich sind ja die Mikroorganismen, über deren biologische Verhältnisse und Züchtungsbedingungen wir noch sehr wenig wissen, wie bei Influenza, Scarlatina usw.

Es scheint mir daher trotz der unvollständigen Beweiskette am nächsten zu liegen, die Still'sche Krankheit als Ausdruck für eine chronische Sepsis von bisher unbekannter Art zu betrachten, sofern man überhaupt eine einheitliche Ätiologie für die Krankheit annehmen kann. Dass die Zweifel,

die diesbezüglich u. a. von GÖPPERT und CEERNY[1] ausgesprochen wurden, wenigstens für einige von den unter dem Namen der STILL'schen Krankheit publizierten Fälle berechtigt sind, kann nicht geleugnet werden, solange wir nicht mit Sicherheit einen gemeinsamen ätiologischen Faktor nachweisen können.

[1] Bei der Diskussion nach KOEPPE's Vortrag über seinen Fall bei einer Ärztezusammenkunft in Wiesbaden am 14. April 1912 (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 76).

AUS DER MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES GOTENBURGER KINDER-KRANKENHAUSES. CHEFARZT: DR. MED. ARVID WALLGREN.

Morbus Barlowii bei einem Zwillingskind.

Von

ARVID WALLGREN.

Die Zwillingskinder Evert und Majken K. wurden am 30. April 1921 geboren. Das Mädchen war kräftiger als der Knabe und wog 3,500 g, der Knabe 2,700 g. Beide wurden während der ersten drei Monate an der Brust ernährt und gediehen dabei in normaler Weise. Da die Brustmilch zu dieser Zeit versiegte, bekamen sie Halbmilch in Menge, welche bald bis zu einem Liter betrugen. Die Milch wurde direkt von einem in der Nähe des Heims liegenden Stalle geholt, wo sie nicht die geringste Denaturierung erfuhr. Sie wurde zu hause mit der gleichen Menge Haferschleim verdünnt und die Mischung wurde höchstens 15 Min. lang gekocht. Beide Kinder erhielten vollkommen identische Milch, in gleichen Mengen und in derselben Weise zubereitet. Als sie beide ein Jahr alt waren, wurde die Halbmilch durch Mehlsuppe ersetzt, die mit Vollmilch von der erwähnten Beschaffenheit gekocht wurde. Zeitdauer des Kochens 15 Minuten. Ausserdem bekamen sie, vom Anfang des ersten Jahres angefangen, aufgeweichten Zwieback und Brei; dagegen keine Gemüse. Mit dieser Kost gediehen die beiden Kinder nach dem ersten Halbjahr recht schlecht und keines von ihnen konnte im Alter von einem Jahre stehen oder gehen. Zu dieser Zeit erkrankte der Knabe an Lungenentzündung und unmittelbar darauf bekamen beide Kinder Kechhusten, der Knabe schwerer als das Mädchen. Der erstere litt während des Keuchhustens

an schweren dyspeptischen Symptomen, hatte lange dauernde Durchfälle und Erbrechen. Er fiel rasch ab und wurde blass und mager.

Als die Mutter aus diesem Grunde am 8. Juli 1922 für ihren damals 14 Monate alten Knaben Rat suchte, war er in einem sehr schlechten Zustande, mager, atrophisch, hochgradig rachitisch, hatte eine trockene, blasse Haut, leicht blutenden Intertrigo und beginnende Dekubitalgeschwüre. Er hatte diarrhoische Entleerungen und erbrach. Keuchte noch. Sein Gewicht betrug 5,600 g. Nur mit grosser Mühe hielt er seinen Kopf aufrecht, er konnte nicht sitzen und sich nicht auf seine Beine stützen. Hochgradiger Rosenkranz, Kraniotabes und Auftreibungen der Epiphysen. Er lag mit Armen und Beinen auffallend still und jammerte, sobald seine Glieder berührt wurden. Der schon dadurch geweckte Verdacht, dass es sich um einen Barlowfall handeln könnte, bekam eine Stütze bei Inspektion der Mundhöhle. Er hatte nur zwei Zähne in jedem der Kiefer und ringsum die Zähne des Oberkiefers war das Zahnfleisch schwammig angeschwollen, blaurotmissfärbig und leicht blutend. Um die Diagnose sicherzustellen, wurde eine Röntgenphotographie aufgenommen, und man bekam da das für Barlow typische Bild von Entkalkung, Ausbreitung der Epiphysenenden und der Fränkelschen »Trümmerfeldzone». Keine subperiostalen Blutungen. Einige weitere Befunde stimmten mit der Diagnose Barlow wohl überein: mikroskopische Hämaturie und eine recht ausgesprochene Anämie (Hämoglobingehalt 51, rote Blutkörperchen 3,340,000). Innere Organe sonst ohne Besonderheiten.

Der Knabe wurde in traditioneller Weise mit einer so undenaturierten Kost als möglich sowie mit Zitronensaft behandelt, und, nachdem die dyspeptischen Symptome abgeklungen waren, ausserdem mit Leberthran und Eisen. Unter dieser Behandlung gingen die Symptome ziemlich rasch zurück, die Druckempfindlichkeit wurde geringer, das Zahnfleisch war nach ungefähr eine Woche wieder normal, die Nierenblutung verschwand und die Anämie besserte sich. Bei der Entlassung 2 ½ Monate später hatte er 2 kg zugenommen,

war in recht gutem Ernährungszustande und konnte ohne Stütze sitzen. Röntgenologisch zeigten die Skelettveränderungen eine Verbesserung, aber die klinischen Rhachitissymptome bestanden noch, abgesehen von der Kraniotabes, die geheilt war. Das Blutbild war jetzt folgendes: Hämoglobingehalt 72, rote Blutkörperchen 3,800,000, weisse Blutzellen 7,400.

Die Diagnose infantiler Skorbut dürfte sicher sein und der Fall wäre banal, wenn ihm nicht der Umstand, dass es sich um ein Zwillingskind handelte, ein gewisses Interesse verliehe. A priori sollte man ja erwarten, dass die Schwester, welche ganz in der gleichen Weise aufgezogen worden war, auch an Barlow erkrankt sein sollte. Um dies zu kontrollieren, ersuchte ich die Mutter auch das Mädchen untersuchen zu dürfen. Es wurde festgestellt, dass dieses recht hochgradig rhachitisch war, nicht gehen konnte und erst vor kurzer Zeit gelernt hatte sich auf die Beine zu stützen. Es lagen indessen nicht die geringsten klinischen Zeichen von Barlow vor.

Es handelt sich also um ein paar rhachitische Zwillinge, welche beide in vollkommen gleicher Weise aufgezogen worden waren, von denen aber das eine Kind im Alter von etwas über einem Jahre an Barlow erkrankte, der andere nicht. Offenbar lagen bei dem erstgenannten Kinde gewisse Faktoren vor, welche die Disposition für Skorbut erhöhten, und ich will im folgenden klarzulegen suchen, welche Faktoren dies waren.

Dass die Denaturierung der Nahrung durch langes Kochen oder durch Sterilisierung oder Schwierigkeiten geeignete frische Nahrung zu erhalten, ein bedeutungsvolles Moment für die Entstehung der Krankheit darstellt, dürfte gewiss sein, aber ebenso sicher ist es, dass andere, bisher nicht näher bekannte Faktoren dabei ebenfalls eine wesentliche Rolle spielen. Dies geht recht deutlich aus einer Anzahl bisher nicht publizierter Beobachtungen bei einer Skorbutepidemie an der Irrenanstalt in Upsala i J. 1909 hervor, die von Hj. Källmark gemacht wurden. Von 200 Geisteskranken, welche lange Zeit hindurch, jahrelang, vollkommen gleichförmig be-

schaffene, durch Kochen vitaminarme Nahrung erhalten hatten, erkrankten im Laufe einiger Monate 42 an Skorbut, ohne dass eine greifbare Ursache gefunden werden konnte, warum gerade diese erkrankten. Von den zahlreichen Patienten, welche Monate lang mit wenigstens ebenso hochgradig denaturierter Nahrung mit dem Schlauche gefüttert worden waren, erkrankte kein einziger; erst gegen Ende der Endemie bekam einer dieser Patienten Skorbutsymptome, aber dieser hatte wegen der gehäuften Skorbutfälle Zitronensaft in seiner Nahrung erhalten; also Skorbut trotz einer gegen Skorbut gerichteten Diät. Andererseits weiss man seit langem, dass Skorbut auch bei Anwendung von lange Zeit gekochter Milch ohne andere Antiskorbutika ausheilen kann, und in letzter Zeit hat Nobel in Wien gesehen, dass Säuglinge mit Barlow ebenso schnell symptomfrei wurden, wenn die Milch 10—35 Minuten, ja sogar eine Stunde lang gekocht wurde, als die lege artis mit undenaturierter Milch und Zitronensaft behandelten Kinder. Man braucht übrigens nur die Diät der Kinder zu studieren, welche an Barlow erkrankt sind und mit der Diät zu vergleichen, die andere Kinder, welche nicht krank wurden, erhalten haben, um ohne weiteres wieder und wieder Beispiele dafür zu finden, wie launenhaft das ganze sich darstellt. Das man bei solchen Erfahrungen daran gedacht hat, der Skorbut könnte eine Infektionskrankheit sein, ist nicht so merkwürdig.

Aber in der Regel stellt es sich nicht so leicht, die Unzweckmässigkeit gerade der Nahrung auszuschliessen, welche der Skorbutkranke erhalten hat, im Gegensatz zu jener, welche die nicht erkrankten bekamen. Es ist selten der Fall, dass zwei Kinder mit vollkommen übereinstimmender Nahrung aufgezogen wurden, dass sie auch sonst unter so identischen Verhältnissen lebten und eine so übereinstimmende Konstitution hatten, dass man ihr Verhalten hinsichtlich der Disposition für Barlow direkt hätte vergleichen können. Dies ist jedoch bei Zwillingskindern die Regel. Dort hat man eine grössere Möglichkeit, leichter an die Faktoren heranzukommen, die auf das eine Kind ungünstig eingewirkt haben,

nicht aber auf das andere, und auf dem gleichen Wege kommt man zu einem Schlusse, was in dem speziellen Falle Barlow hervorgerufen hat. Es gibt mehrere solche Beobachtungen, welche früher gemacht worden sind (Wieland, Brachi und Karr). In diesen Fällen konnte jedoch die Frage, warum das eine Kind Barlow bekam, das andere aber nicht, nicht eruiert werden, und man vermutete daher eine individuelle Disposition.

Dass eine individuelle Disposition für Skorbut existiert, dürfte nach den Beobachtungen, die man gemacht hat, nicht bezweifelt werden können. Ich will hier an Finkelstein's oft zitierten Barlowfall erinnern. Es handelte sich um das Kind Nr. 2 in einer Familie, deren Erstgeborenes einen schweren Barlow durchgemacht hatte. Mit Rücksicht darauf bekam das zweite Kind schon vom Anfang an Milch, welche möglichst kurze Zeit gekocht worden war, und frühzeitig zulagen von vitaminreicher Kost, aber vergebens; auch dieses Kind erkrankte an Barlow. Auch beim Skorbut der Erwachsenen wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. So berichten Salle und Rosenberg, dass sie oft während des Krieges skorbutkranke Soldaten zur Behandlung bekamen, die schon ein Jahr vorher wegen der gleichen Krankheit behandelt worden waren und einige von diesen erkrankten auffallend frühzeitig und besonders schwer. Dass auch in meinem Falle eine solche angeborene, individuelle Überempfindlichkeit für Vitaminarmut vorgelegen sein sollte, ist natürlich nicht ausgeschlossen; es scheint mir hier jedoch unnötig zu einer solchen Erklärung seine Zuflucht zu nehmen, einer Erklärung, welche ja nur beweist, dass eine andere, greifbarere Veranlassung nicht nachgewiesen werden konnte. In meinem Falle kann man nämlich meiner Meinung nach eine wahrscheinliche Ursache herausdeduzieren, warum gerade das eine Kind erkrankte, das andere aber nicht. Wenn man die Nahrung der Kinder analysiert, spürt man keine Veranlassung, warum Barlow hätte entstehen sollen. Wohl ist die Milch durch das recht lange Kochen vitaminarm geworden, aber wie viele Säuglinge werden nicht in gleicher Weise mit eben-

sostark oder bedeutend mehr denaturierter Nahrung aufgezogen als dieses Kind, und bekommen doch keinen Skorbut. Die Nahrung an und für sich kann ganz sicher nicht in dem Grade ungeeignet gewesen sein, dass die Krankheit hätte entstehen brauchen. Wäre dies der Fall gewesen, so lagen ja alle Bedingungen vor, dass auch das Zwillingskind erkrankt sein sollte. Es muss ein anderer Umstand bei dem kranken Kinde vorliegen, der es bewirkt hat, dass dieses die Vitaminverringerung in der Nahrung weniger leicht ertragen konnte als die Schwester. Und in diesem Falle ist es nicht schwer festzustellen, was es bewirkt hat, dass der Knabe für die Krankheit mehr disponiert war. Er war schon bei der Geburt ziemlich schwächlich, wog nur 2,700 g gegenüber einem Gewichte der Schwester von 3,500 g, hielt sich aber später auf ziemlich dem gleichen Entwicklungsniveau wie sie. Erst als er im Anschluss an eine Pneumonie und Keuchhusten eine schwere Dyspepsie bekam, verschlechterte sich sein Zustand rasch gegenüber dem der Schwester. Diese hatte von ihrem Keuchhusten weniger Beschwerden und litt nicht an Dyspepsie. Die Widerstandskraft des Knaben sank nun rasch. Durch die unaufhörlichen Durchfälle wurde die Resorbtion nicht nur der gewöhnlichen Nahrungsstoffe und Salze, sondern ganz sicher auch der Vitamine erschwert. Der Knabe erhielt also praktisch genommen weniger Vitamine als das Mädchen und da ausserdem sein Allgemeinzustand stark herabgesetzt war, waren die Bedingungen für die Entstehung des Skorbuts offenbar erfüllt. Es ist gegebenenfalls nicht genug, dass die Nahrung des Kindes eine hinreichende Menge von Vitaminen enthält, diese Vitamine müssen auch zur Resorbtion kommen können, damit nicht Symptome einer Avitaminose entstehen sollen. Auch eine vitaminreiche Kost dürfte bei lange Zeit dauerndem Erbrechen oder Durchfällen in gleicher Weise wirken können wie eine vitaminarme Kost. Es scheint mir, als ob man diesem Gesichtspunkt allzuwenig Beachtung geschenkt hat, wenn es sich darum gehandelt hat das Verhältnis zwischen dem Vitaminreichtum der Nahrung und dem Entstehen von Avitaminosesymptomen zu beurteilen.

In diesem Zusammenhang kann es von Interesse sein zu erfahren, dass 6 unter den 42 Skorbutkranken Hj. Källmark's vor Ausbruch des Skorbuts an beschwerlichen Durchfällen gelitten hatten.

Der Fall bildet ein Beispiel dafür, dass der Grad der Denaturierung der Nahrung für die Entstehung des Skorbuts nicht immer die ausschlagsgebende Rolle spielt. Andere Faktoren können ebenso bedeutungsvoll sein und geben auch bei in gewöhnlichen Fällen hinreichend vitaminreicher Nahrung zu Avitaminosesymptomen Veranlassung. Ich glaube, dass in dem hier referierten Falle die durch die Dyspepsie erschwerte Resorption von den ev. spärlich vorhandenen Vitaminen einen solchen Faktor darstellte.

Literatur.

Brachi und Carr: Lancet. I. Mars 11. 1911. S. 662.
Finkelstein: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1921.
Källmark: Manuskript.
Nobel: Zeitschrift für Kinderheilkunde. Band 28.
Salle und Rosenberg: Ergebnisse d. i. Med. u. Kinderheilk. Band 19.
Wieland: In Handbuch der allg. Pathologie des Kindesalters. Band 11.

Vorversuche zur Aufstellung einer Bilanz der wasserlöslichen Biokatalysatoren (Vitamine) bei Säuglingen.

Von

A. LICHTENSTEIN und H. v. EULER.

Trotz der zahlreichen Unsicherheiten und Widersprüche, welche sich in der immer mehr anschwellenden Vitaminlitteratur finden, ist doch die Tatsache unzweifelhaft festgestellt, dass dem menschlichen Organismus mit der Nahrung kontinuierlich oder in kurzen Perioden kleine Mengen von gewissen organischen Stoffen zugeführt werden müssen, deren kalorischer resp. energetischer Wert ganz zu vernachlässigen ist, welche also *spezielle* und lebenswichtige Funktionen im Organismus ausüben. Unabhängig von besonderen Auffassungen über die Wirkungsart dieser unter dem Namen Vitamine zusammengefassten Stoffe macht die Tatsache, dass sie beständig neu zugeführt werden müssen, den Schluss unabweislich, dass der Tierkörper diese Stoffe entweder verbraucht (zerstört, umwandelt oder bindet) oder aber wieder ausscheidet. In jedem Fall kann man erwarten, dass beim *ausgewachsenen* Menschen unter normalen Verhältnissen für jeden Stoff oder für jede Stoffgruppe ein stationärer Zustand eintritt, bei welchem — innerhalb nicht zu langer Perioden — die Gleichung[1] gilt:

Aufgenommene Menge = Verbrauchte Menge + ausgeschiedene Menge,

während der Vitamingehalt des Organismus selbst konstant bleibt.

Beim *wachsenden* Individuum sind zwei Besonderheiten zu erwarten:

1) Das neugeborene Kind, welches mit stofflichen Reserven verschiedener Art ausgerüstet ist, kann eine, ev. für

[1] Vergl. H. v. EULER u. K. MYRBÄCK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 115, 155; 1921.

Monate ausreichende Vitaminreserve besitzen. Durch diese würde sich eine Unterbilanz, bezw. ein Vitaminmangel erst längere Zeit nach Eintritt der unzureichenden Vitaminzufuhr geltend machen.

2. Für die besondere Vitamingruppe, in welcher jetzt die D-Vitamine (Zuwachs-Vitamine) zusammengefasst werden, liegt es nahe, anzunehmen, dass durch die (beim ausgewachsenen Menschen nicht mehr in Betracht kommenden) Wachstumserscheinungen und durch die damit verbundenen specifischen Veränderungen ein *besonderer* Verbrauch von Vitaminen bedingt wird.

Aus diesen beiden Gründen würde also die Eingangs erwähnte Bilanzgleichung der D-Vitamine für das wachsende Individuum in folgender Weise zu erweitern sein:

Aufgenommene Menge + verbrauchte Vitaminreserve = Gesammtverbrauch zum Zuwachs + Gesammtverbrauch zum stationären Stoff- und Energiewechsel + ausgeschiedene Menge.

Die Feststellung einer solchen Vitaminbilanz ist natürlich nicht nur für die Erforschung der Wirkungsart der Vitamine wichtig, sondern auch von praktisch ernährungsphysiologischer Bedeutung, da daraus hervorgeht, welche Mengen einer gewissen Vitamingruppe dem Organismus unter normalen Verhältnissen notwendig zugeführt werden müssen.

Dass über diese grundlegende Beziehung noch so gut wie keine Ergebnisse vorliegen hat seinen Grund in den ausserordentlich grossen methodischen Schwierigkeiten, welche solche Untersuchungen darbieten.

Die Schwierigkeiten beruhen, wie bereits früher hervorgehoben wurde, hauptsächlich darauf, dass keinerlei Anhaltspunkte über die Beziehungen zwischen Vitaminwirkung und Vitaminmenge vorhanden sind, und dass der Vitaminbegriff überhaupt noch ungenügend definiert ist.

Wir wollen nun zunächst zur Vereinfachung unsere Aufgabe dahin begrenzen, dass wir als physiologische Wirkung der D-Gruppe die Beeinflussung der Zuwachsgeschwindigkeit von Mikroorganismen wählen und die *Bilanz bei normalem Zuwachs natürlich ernährter Kinder untersuchen.* Unsere Unter-

suchung wird bald durch die Feststellung der Beziehung zwichen den Untergruppen[1] D_m und D_r (Zuwachsvitamine gemessen an Mikroorganismen und an Ratten) ergänzt werden.

Bei unseren vorbereitenden Versuchen bestand die Hauptfrage in der Wahl der Bestimmungsmethode für den relativen Vitamingehalt. Die nächstliegende Methode zur Bestimmung der relativen Vitaminmengen, nämlich die Messung derjenigen Mengen von vitaminhaltigem Rohmaterial, welche gerade noch ausreichen, um einerseits Zuwachs von jungen Individuen in normalen Grenzen zu halten, andererseits den Ausbruch von Avitaminosen zu verhindern, ist bei Kindern schon hinsichtsich der Nahrung ausgeschlossen. In auch nur annähernd reinem Zustand stehen die Vitamine nicht zur Verfügung, und wenn schon die Extraktion einer Vitamingruppe aus manchen Stoffen überhaupt Schwierigkeiten macht, so ist an eine quantitative Gewinnung bez. Isolierung einer solchen Gruppe, beispielsweise der D-Vitamine, gegenwärtig überhaupt nicht zu denken.

Von Methoden, welche einstweilen wenigstens die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung eröffnen, kommen 3 in Betracht:

1. Die *Beeinflussung der Zuwachsgeschwindigkeit* von Mikroorganismen, besonders von frischen Hefen nach dem Vorschlag von WILLIAMS[2], welcher von mehreren Vitaminforschern aufgenommen worden ist. Da es durch die neueren Arbeiten wahrscheinlich geworden ist, dass als Zuwachs-Aktivatoren sowohl fett- als wasserlösliche Stoffe in Betracht kommen, wird durch diese Methode die Summe aller an den Zuwachsreaktionen beteiligten Vitamine gemessen.

2. Die *Beschleunigung der Gärungsgeschwindigkeit* (Gärkraft) von frischen oder getrockneten Hefen mit ihrem natürlichen und wechselnden Gehalt an Co-Enzym (HARDEN u. YOUNG) und anderen Biokatalysatoren. Hierzu lassen sich

[1] Vergl. H. v. EULER, Vet. Akad. Arkiv f. kemi. Bd 8. 1923.

[2] WILLIAMS, Journ. Biol. Chem. 38, 465; 1919. — 42, 259; 1920. — 46, 113; 1921. Siehe auch Cas. FUNK, Journ. Biol. Chem. 44, 487; 1920 und 48, 437; 1921.

sowohl Kulturhefen anwenden (ABDERHALDEN u. SCHAUMANN[1]; FRÄNKEL u. SCHWARZ[2]) als auch Wildhefen (BACHMANN[3]).

3. Die *Beschleunigung der Gärungsgeschwindigkeit von Aktivator-freien Zymasepräparaten oder von Trockenhefen mit festgestelltem Aktivatorgehalt.*

Alle drei Methoden leiden an zahlreichen und schwerwiegenden Mängeln. Wir besitzen keine genügenden Unterlagen für die Annahme, dass die Zuwachswirkung im Tierkörper mit einer der 3 genannten Wirkungen parallel geht. Dieser Umstand ist in der Litteratur schon öfters diskutiert worden (vergl. EULER, l. c. 1923).

Die zweite Schwierigkeit besteht darin, dass gegenwärtig von einer quantitativen Isolierung von Vitaminen keine Rede ist, und dass also die vitaminhaltigen Flüssigkeiten oder sonstigen Stoffe selbst zur Prüfung verwendet werden müssen. Dabei machen sich aber neben den Vitaminen auch andere Lösungsbestandteile geltend, und zwar sowohl in positivem wie in negativem Sinne. Mit anderen Worten: Sowohl wenn wir den Zuwachs von Mikroorganismen nach WILLIAMS, als wenn wir die Gärkraft der frischen Hefe oder der Hefenzymase in der Trockenhefe nach Zusatz von vitaminhaltigen Flüssigkeiten messen, treten durch gewisse, *nicht zu den Vitaminen gehörende* Stoffe Beschleunigungen, durch andere Stoffe Hemmungen[4] auf.

Nun können zwar wegen der Wirkung dieser Stoffe Korrektionen an den direkt erhaltenen Resultaten der Gärungsmessungen angebracht werden, indem man als Wirkung der wasserlöslichen Vitamine nur denjenigen Anteil der Beschleunigung ansieht, welcher durch 1-stündiges Erhitzen auf 130° verschwindet. Indessen ist die Anbringung solcher Korrektionen mit grossen Unsicherheiten behaftet, und in diesem

[1] ABDERHALDEN u. SCHAUMANN. Arch. f. Physiol. 172, 1; 1918. — ABDERHALDEN, Fermentf. 3, 44; 1919.

[2] FRÄNKEL u. SCHWARZ, Biochem. Zeitschr. 112, 203; 1920.

[3] BACHMANN, Journ. Biol. Chem. 39, 235; 1919. — Siehe auch Kritiken dieser Methoden bei EDDY u. STEVENSON, Journ. Biol. Chem. 43, 295; 1920; THOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 115, 235; 1921.

[4] Hierauf haben EULER u. MYRBÄCK besonders aufmerksam gemacht (Zeitschr. f. physiol. Chem. 115, 155; 1921).

Punkt sind weitere Forschungen dringend notwendig. Es hat sich nämlich in den letzten Monaten gezeigt, dass ein Stoff, welcher nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung den Vitaminen zugezählt wird, nämlich das HARDEN'sche Co-Enzym nicht blos *einer* der Gärungsaktivatoren ist, sondern dass seine Gegenwart die Wirkungsfähigkeit der meisten übrigen Biokatalysatoren bedingt.[1] Co-Enzym scheint sich also hinsichtlich seiner Vertretbarkeit bei der Gärung ebenso zu verhalten wie Phosphat. Man darf keinesfalls einfach die dem Gärungsgemisch zugesetzte Probe erhitzen und die unter diesen Umständen entwickelte Anzahl ccm CO_2 von derjenigen Anzahl ccm abziehen, welche für die nicht erhitzte Probe erhalten wurde, sondern man muss nach dem Erhitzen eine gewisse Menge Co-Enzym (Biokatalysator B III) zusetzen, um dadurch einen Normalzustand des Gärungssystems herzustellen.

Immerhin muss betont werden, dass sich die genannten störenden Umstände bei der Verwendung von Trockenhefe von bekanntem Aktivatorgehalt am wenigsten geltend machen, und dass jedenfalls die Versuche bei der von THOLIN angewandten und später VON EULER und MYRBÄCK verbesserten Methodik noch am ehesten reproduzierbar und berechenbar werden. Deswegen ist diese Methodik zur Anwendung gekommen.

Nun kann man vielleicht zwar zugeben, dass eine zweckmässigere Methodik gegenwärtig nicht existiert, dass aber auch bei der Verwendung definierter oder ausgewaschener Trockenhefen die Unsicherheiten zu gross sind, als dass die gestellte Aufgabe mit einiger Aussicht auf Erfolg gelöst werden könnte. Demgegenüber möchten wir aber hervorheben, dass ein solcher Versuch eben gewagt werden muss, indem man durch orienterende Messungen feststellt, wie weit eine solche Methodik führt und wie lange die mit ihr gewonnenen Ergebnisse mit feststehenden Tatsachen in Übereinstimmung bleiben. An der Hand der ersten Ergebnissen kann man dann hoffen, mit der Zeit zu einer verbesserten Methodik zu gelangen.

[1] EULER u. S. KARLSON, Biochem. Zeitschr. 130, 550; 1922. — Zeitschr. f. physiol. Chem. 123, 90; 1922.

Wählen wir also einen gewissen Wirkungsgrad unserer Trockenhefe als Einheit der untersuchten Wirkung, so ist die Aufgabe dieser Versuche, festzustellen, wie sich bei Säuglingen die mit der Muttermilch aufgenommene Anzahl D-Vitamin-Einheiten zu der durch Urin und Fäces abgegebenen Anzahl Einheiten verhält.

Bevor wir unser eigenes Versuchsmaterial mitteilen, wollen wir an diejenigen Ergebnisse früherer Arbeiten, besonders amerikanischer und englischer Forscher erinnern, welche für die Beurteilung und Lösung unseres Problems wertvoll sind.

Inwifern die drei zuerst beschrieben Gruppen der Vitamine[1]:

fettlösliche Gruppe A (sog. antirachitischer Faktor),

wasserlösliche Gruppe B, antineuritischer Faktor (nach Funk Gruppe B),

wasserlösliche Gruppe C, antiskorbutischer Faktor,

das normale Wachstum beeinflussen lässt sich noch nicht sagen. Von den Komponenten der nach Funk mit D bezeichneten Gruppe dürfte keine entbehrt werden können.

Es ist besonders in den Arbeiten von Osborne und Mendel[2] sowie von Mc Collum und später auch von Drummond[3] betont worden, dass Nahrungsgemische, welche vom fettlöslichen Faktor ganz frei sind, den Zuwachs von Ratten nicht aufrecht erhalten können; dauernder Mangel von A-Vitaminen soll auch bei genügender Zufuhr von B-Faktoren zur Gewichtsabnahme und zum Tod führen. Analoge Beobachtungen, wenn auch nicht deutlich, liegen bezüglich der C-Stoffe vor.

Wenn also als wahrscheinlich gelten kann, dass keine der 3 Gruppen für den Stoffwechsel ganz entbehrlich ist, so ist andererseits noch nicht genügend aufgeklärt, in welchem Grad

[1] Keine der 3 Gruppen ist in ihrer Art oder in ihrer Wirkungsweise einheitlich. Siehe hierzu z. B. Euler, Sv. Vet. Akad. Arkiv f. kemi 8, N:o 19; 1922.

[2] Osborne u. Mendel, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 16, 98; 1919.

[3] Drummond, Biochem. Journ. 13, 81; 1919. — Drummond u. Cowerd, Biochem. Journ. 14, 661 u. 734; 1920. — 15, 530; 1921.

sie sich gegenseitig vertreten können; dass bis zu einem gewissen Grad eine Vertretung möglich ist, wurde schon mehrfach gefunden.[1]

Es ist in diesem Zusammenhang vielleicht nicht erforderlich, die viel diskutierte Frage zu behandeln, welchen Anteil die 3 Vitamingruppen am Ausbruch und an der Heilung der Avitaminosen haben. Allgemein bekannt dürfte sein, dass Mangel an A-Faktor durch ungenügende Ernährung der Hornhaut Xerophtalmie und Keratomalacie hervorruft, und dass längerer Entzug des B-Vitamins die antineuritischen Erscheinungen bedingt, welche in der Entdeckungsgeschichte der Vitamine eine so grosse Rolle gespielt haben. Was endlich die Beziehung des A-Faktors zur Rachitis betrifft, so scheint aus dem Meinungsaustausch zwischen MELLANBY[2] sowie HOPKINS[3] und CHICK einerseits und FINDLAY, PATON, HESS[4] u. s. w. andererseits soviel hervorzugehen, dass das A-Vitamin zwar nicht der einzige, vielleicht sogar nicht der ausschlaggebende, wohl aber einer der wichtigeren Faktoren für die normale Ernährung des Knochensystems ist.[5]

Von den wasserlöslichen Vitaminen B, welche durch EIJKMAN's Entdeckung (1897) und durch C. FUNK's grundlegende 1911 begonnene Arbeiten zuerst bekannt und seitdem wohl am eingehendsten studiert worden sind, sind, wie erwänt, nunmehr die D-Faktoren abzutrennen. Beide Vitamingruppen sind in der Kuh- und Frauenmilch enthalten, welche ausserdem noch reich an A- und C-Vitaminen (CHICK, HUME u. SKELTON[6]) ist und somit — unter normalen Verhältnissen — eine in jeder Hinsicht befriedigende gemischte Vitaminlösung darstellt.

Bezüglich der qualitativen chemischen Charakterisierung der Vitamine kann man — leider — die Ergebnisse recht

[1] Siehe hierzu auch BLOHM, SANTESSON u. EULER, Sv. Vet. Akad. Arkiv f. kemi 8, N:o 13; 1921.

[2] MELLANBY, Journ. Physiol. 52, 53; 1919. LANCET, 1, 856; 1920.

[3] HOPKINS u. CHICK, LANCET, 2, 28; 1919.

[4] HESS u. UNGER, Journ. Am. Med. Ass. 74, 217; 1920.

[5] Siehe eine Litteraturzusammenstellung bei EDDY, Vitamine Manual, Baltimore 1921.

[6] CHICK, HUME u. SKELTON, Biochem. Journ. 12, 131; 1918.

zahlreicher Arbeiten einfach dahin zusammenfassen, dass über die chemische Natur der Vitamine nichts mit Sicherheit bekannt ist. Die einzigen Anhaltspunkte bilden die *Löslichkeit* und die allerdings immer noch schlecht definierten *Stabilitätsgrenzen*.

Die Beobachtungen über die Löslichkeit besagen, dass die Vitamine der A-Gruppe unter denjenigen Stoffen zu suchen sind, welche sich in organischen Lösungsmitteln lösen, während B- und C-Vitamine und die D-Faktoren wasserlöslich sind.

Was die Stabilität betrifft, so ist dieselbe ungleich viel grösser als die der Enzyme. Die Arbeiten von HOPKINS haben die wichtige Aufklärung gebracht, dass A-Vitamine ihre Wirksamkeit auch nach mehrstündigem Erhitzen auf 120° beibehalten, sofern sie nicht mit Sauerstoff in Berührung sind, dass also ihre Zerstörung bei höherer Temperatur auf die erhöhte Oxydationsgeschwindigkeit zurückzuführen ist. Dies legt die Annahme gewisser labiler Atomgruppen im A-Vitamin-Molekül nahe, z. B. von Doppelbindungen. Löslichkeit und Labilität und Herkunft der A-Stoffe würden mit Phosphatiden übereinstimmen oder auch mit Carotin, dem gelben Farbstoff der Carotten, der sich auch in der Butter findet. Tatsächlich ist eine diesbezügliche Vermutung öfters ausgesprochen und auch mehrfach, am eingehendsten von STEENBOCK[1] geprüft worden. Möglicherweise ist A-Vitamin oft an Carotin gebunden oder sorbiert; identisch ist es mit diesem ungesättigten Kohlenwasserstoff $C_{40}H_{56}$ sicher nicht.

An B-Vitaminen hat FUNK[2] eingehende Untersuchungen zur Reinigung, Isolierung und Konstitutionsbestimmung unternommen; die von ihm aus vitaminhaltigem Material erhaltene Nikotinsäure hat sich nicht als antineuritisch wirksam gezeigt. Auch die B-Faktoren werden durch anhaltendes Kochen über 120° inaktiviert (GRIJNS). In starkem Alkohol scheinen alle

[1] STEENBOCK, Science, 50, 352; 1919. — Journ. Biol. Chem. 41, 81; 1920. — STEENBOCK u. BOUTWELL, 42, 131; 1920. — STEENBOCK u. SELL, Journ. Biol. Chem. 51, 63; 1922.

[2] Siehe hierzu die geschichtliche Darstellung in FUNK's Monographie: Die Vitamine. 2. Aufl. München 1922.

B-Stoffe unlöslich zu sein; ihre Empfindlichkeit gegen Alkalien ist offenbar grösser als gegen Säuren. Im übrigen sind die B-Stoffe gegen chemische Reagenzien recht unempfindlich, z. B. gegen Diazoniumsalze (Mc Collum u. Simmonds[1]) und gegen nascierenden Wasserstoff (Funk und Dubin), es besteht also z. Z. wenig Aussicht in dieser Weise Vitamin-Derivate herzustellen, welche sich zur Isolierung besser eignen als die Vitamine selbst. Radiumstrahlen und ultraviolette Strahlen zerstören nur wenig und auch hierin liegt ein starker Unterschied gegenüber den Enzymen.

Der Stickstoffgehalt eines Materials bietet, wie die Versuche von Eddy, Funk, Seidell u. a. ergeben haben, keine Grundlage für eine Methode zur Vitaminbestimmung, und eine solche lässt sich überhaupt z. Z. nicht auf dem Weg der chemischen Analyse durchführen.

Es bleibt dann der Ausweg, die Vitamine, bezw. eine Vitamingruppe quantitativ durch ihre katalytischen Wirkungen auf eine biologische Reaktion oder einen Reaktionskomplex zu messen, und unter den bekannten Reaktionen, welche von D-Faktoren beschleunigt werden, ist die alkoholische Gärung zwar keineswegs die einzige, denn die meisten Teilreaktionen des Stoffwechsels werden durch Biokatalysatoren beeinflusst, wohl aber die am einfachsten zu messende.

Da die von uns angewandte Hefe in Bezug auf die Gärkraft, den Neuberg-Quotienten[2]

$$N = \frac{\text{Reaktionsgeschw. d. Glukosegärung}}{\text{Reaktionsgeschw. d. Brenztraubensäuregärung}},$$

und auf die Co-Enzymwirkung[3] definiert ist, so ist wenigstens ein Vergleich unserer Zahlen mit den an anderen Hefen gewonnenen gewährleistet.

Die wesentlichsten Unsicherheiten sind gegenwärtig bedingt durch die noch unbekannte Mitwirkung der A-Faktoren

[1] Mc Collum u Simmonds, Journ. Biol. Chem. 33, 55; 1918.

[2] Vergl. Euler u. S. Karlsson, Biochem. Zs. 130, 550; 1922.

[3] Vergl. Euler u. S. Karlsson, Zeitschr. f. physiol. Chem. 123, 90; 1922.

bei der totalen Gärungsbeschleunigung durch vitaminhaltiges Material und durch ev. Störungen noch unbekannter Art von Seiten specifischer Hemmungskörper, in Urin und Fäces. Die Probleme, vor welchen man hier steht, sind ähnlich denen der Enzymforschung: Die endgültige Lösung ist nur von der Isolierung und chemischen Aufklärung der wirksamen Substanzen zu erwarten; den Weg zu diesem Ziel müssen indirekte und besonders kinetische Methoden zu finden helfen.

Unter den neueren positiven Ergebnissen der Vitaminforschung, welche für das hier behandelte Problem noch besonders von Bedeutung sind, ist der Nachweis der grossen Verschiedenheiten im Vitamingehalt der Milch, und zwar sowohl der Frauen- als der Kuhmilch zu erwähnen. Der Gehalt der Milch an Vitaminen ist offenbar direkt abhängig von den Vitaminmengen, welche die Mutter mit der Nahrung aufnimmt. Wenn auch über die relativen Mengen von aufgenommenen Vitaminen und dem Vitamingehalt der Milch noch nichts quantitatives bekannt ist, so geht schon aus der Tatsache, dass von allen untersuchten Körpersäften die Milch der vitaminreichste ist, hervor, dass eine starke Anreichung von Vitamin in den Milchdrüsen statthat.

Versuchsmaterial und Versuchsanordnung.

Unser Versuchsmaterial besteht aus Mischmilch von 6 gesunden Frauen im 2. bis 3. Laktationsmonat und aus gemischtem Urin bezw. gemischten Fäcesproben von 6—8 gesunden, natürlich ernährten Säuglingen im Alter von 3 Wochen bis 4 Monaten. Sämmtliche Kinder zeigten gute Gewichtszunahme.

Die angewandte Trockenhefe wurde aus sorgfältig ausgewaschener und abgepresster Unterhefe H hergestellt; die in dünnster Schicht vorgenommene Trocknung war bei 15—17° innerhalb 24 Stunden beendet; der Trockensubstanzgehalt der Hefe betrug dann im Mittel 93 %. Das Präparat wurde fein pulverisiert und auf einen mittleren Korndurchmesser von 0,04 mm gesiebt.

Makro-Gärungen. Hierbei wurde 1 g Trockenhefe angewandt; Gesammtvolumen der Gärungsflüssigkeit 50 ccm, darin 4 g Glukose und rund 2 % Na-Phosphat, so dass die optimale Gärungsacidität konstant gehalten wurde. Das entwickelte CO_2-Gas wurde in Büretten über Hg bei annähernd konstantem Unterdruck von 20 mm unter Schütteln aufgefangen und bei Atmosphärendruck und 17° abgelesen. Korrektionen wegen Feuchtigkeitsgrad sind nicht angebracht worden. Gärungstemperatur im elektrisch regulierten Thermostaten 30°.

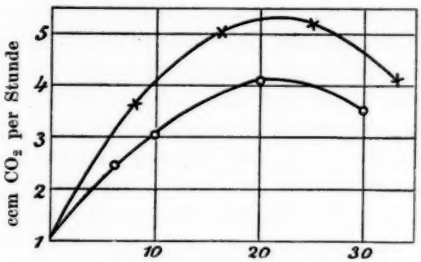
Mikro-Gärungen. Bei der Feststellung der Korrektionen unter Zusatz von Co-Enzym wurde zu einer Mikromethode übergegangen, welche für spätere Versuche mit Blut ohnehin geprüft werden musste. Die Anordnung war die gleiche wie die bei der Makro-Gärung angewandte, nur waren Gärungskölbchen und Gärungsbüretten auf $^1/_8$ ihres Volumens verkleinert. Es kam auch nur 0,15 g Trockenhefe zu jedem Versuch zur Anwendung.

Wir geben einige Versuche als Beispiele ausführlicher an, und beschränken uns bei den übrigen Versuchen darauf, die Beschleunigungen in ccm CO_2 per Stunde mitzuteilen.

Makromethode. Mittel aus 2 Parallelversuchen.

In 50 ccm Lösung ccm Urin	Minuten					ccm CO_2 per Stunde
	70	115	195	285	430	
0	1,6	2,4	2,7	4,1	6,9	1,0
3	2,5	3,5	5,5	10,0	19,0	2,5
5	3,8	5,3	8,0	12,5	22,0	3,0
10	4,5	7,0	12,0	19,5	29,0	4,1
15	3,0	5,0	10,1	15,5	24,8	3,5

Hier tritt bei einem Zusatz von 10 ccm Urin das charakteristische Maximum auf, das die folgende Figur zeigt.



ccm Urin per 100 ccm Lösung.

Fig. 1.

Ein Mikro-Versuch gab folgende Resultate:

In 6 ccm Lös. ccm Urin	In 100 ccm	Minuten				Ccm CO_2 per Stunde	
		60	120	180	300	abs.	rel.
—	—	—	0,27	0,31	0,48	0,11	1
0,5	8,3	0,40	0,75	1,15	1,84	0,40	3,6
1,0	16,6	0,71	1,18	1,45	2,30	0,55	5,0
1,5	25,0	0,72	1,20	1,53	2,38	0,57	5,2
2,0	33,3	0,42	0,68	1,26	2,22	0,45	4,1

Das Maximum der Wirkung wird, wie die obere Kurve der Figur zeigt, bei einer ganz ähnlichen Urinkonzentration gefunden, die absoluten Beschleunigungen variieren bei den 5 untersuchten Säuglingsurinen[1] beim Maximum um rund 20 %.

Die mit Muttermilch erhaltenen Primär-Resultate werden durch die Kurven der Figur 2 dargestellt (Makro-Versuch). In derselben bezieht sich die obere Kurve auf den Zusatz von 10 ccm Muttermilch die untere Kurve auf den Zusatz von 10 ccm Kuhmilch. Letztere war sog. Kindermilch, welche etwa 8 Stunden vor dem Versuch gemolken und dann sofort

[1] Dass die mit der Mikromethode erhaltene Kurve höher liegt, beruht darauf, dass beim Mikroversuch rel. mehr Trockenhefe angewandt worden war, nämlich 0,20 in 6 ccm.

gekühlt worden war. Aus 3 solchen Versuchen wurden die Kurven der Figur 3 erhalten.[1]

Milch giebt im allgemeinen Aktivierungen, welche bedeutend weniger gut reproduzierbar sind, als die durch klare

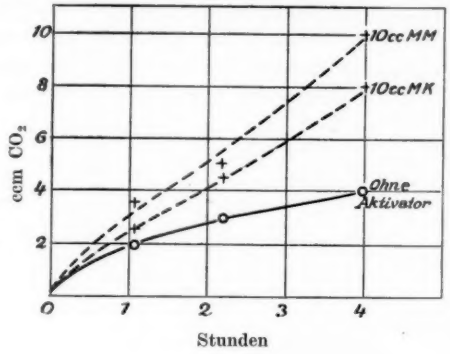


Fig. 2.

Lösungen wie z. B. Urin erzielten. Durch die gleiche Milch wurden z. B. folgende maximale Aktivierungen bei 20 % Zu-

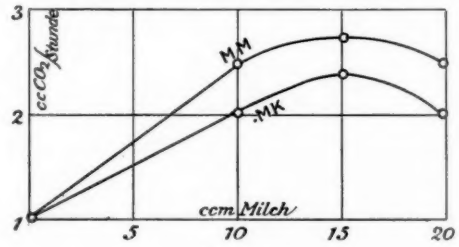


Fig. 3.

satz mit der Mikro-Methode erhalten, bezogen auf 2 % Trockenhefe und 100 ccm Lösung:

ccm CO_2/Stunde wird erhöht durch folgende Koeffizienten:

2,3; 2,8; 2,75; 2,5; Mittel: 2,6

[1] Für den hier angegebenen Versuch betrug der Trockensubstanzgehalt der Muttermilch 12,99 %.

Am stärksten sind die Unregelmässigkeiten der Gärungsbeschleunigungen durch die Emulsionen, welche mit den Fäces hergestellt wurden. Hier konnten überhaupt nur mit verdünnten Emulsionen einigermassen brauchbare Zahlen erhalten werden. Es wurden also etwa 4-prozentige Emulsionen durch eingehendes Verreiben mit Wasser hergestellt, eine Probe zur Bestimmung des Trockenrückstandes genommen, und dann die Emulsion mit der Phosphatlösung versetzt,

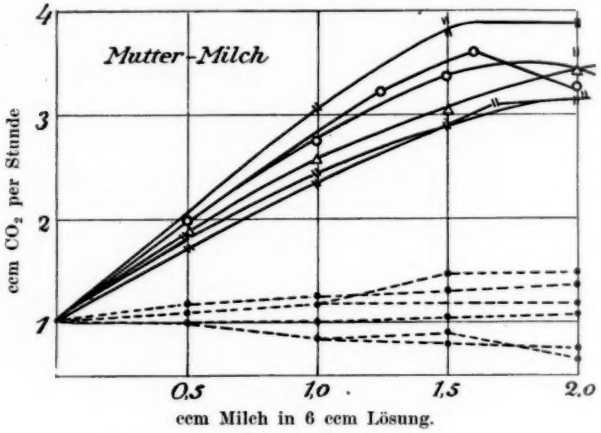


Fig. 4.

welche die optimale Acidität garantiert. Es wurde also die Emulsion *nicht* filtriert.

Da es sich herausgestellt hat, dass in den Säuglingsfäces wenig wasserlösliche Biokatalysatoren enthalten sind (siehe unten), so üben die grossen Versuchsfehler die mit solchen Emulsionen unvermeidlich zu sein scheinen[1], immerhin einen geringen Einfluss auf unser Hauptresultat aus.

Die Grundbedingung für eine einigermassen richtige Berechnung der Vitaminwirkung aus den direkt erhaltenen Gärungsgeschwindigkeiten ist die Ermittlung der Korrektionen,

[1] Es ist möglich, dass auch wasserlösliche Vitamine an Fäcesbestandteile gebunden, bezw. adsorbiert sind.

welche wegen der aktiviernden Wirkung der Nicht-Vitamine anzubringen ist. Hier hat es sich nun gezeigt, dass die angewandte Methodik, deren Brauchbarkeit durch die neuerdings festgestellte Rolle des Co-Enzyms in Frage gestellt schien, durch das Verfahren gerettet werden kann, dass sowohl zu den nicht mit Vitaminen versetzten Kontrollösungen als zu den vitaminhaltigen Lösungen von vorn herein bestimmte Mengen Co-Enzym-Präparat, welches in fester Form gewon-

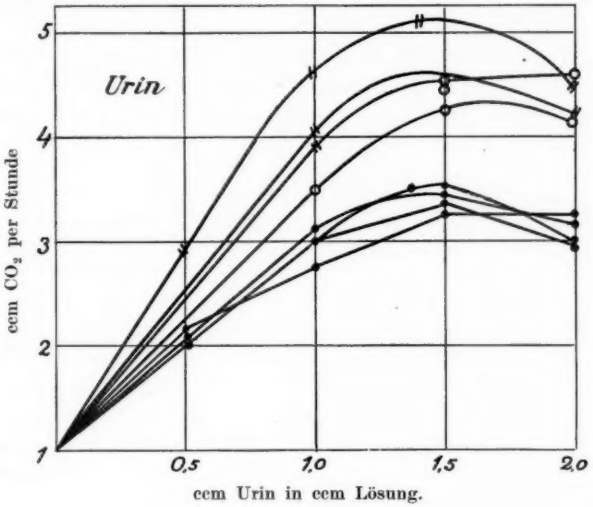


Fig. 5.

nene werden kann, zugesetzt wird. Das Co-Enzym wird einerseits durch die 1-stündiger Erhitzung auf 130° mit den wasserlöslichen Vitaminen zerstört, andererseits wird schon durch ziemlich kleine Mengen das Maximum der aktiverenden Wirkung erreicht, so dass ein Zusatz der entsprechenden Co-Enzymmenge nach dem Erhitzen der Vitaminlösung den Einfluss des Co-Enzyms allerdings nur angenähert ausschaltet.

Zunächst hat es sich durch besondere Versuche gezeigt, dass der Aktivierungskoeffizient von Flüssigkeiten wie Urin, Milch u. s. w. sich nur wenig ändert, wenn zur Kontrollösung

und zur vitaminhaltigen Lösung die gleiche Menge Co-Enzym zugesetzt wird. So wurde z. B. für ein 20-prozentiges Uringärungsgemisch (wie das S. 394 erwähnte) folgende Aktivierungskoeffizienten erhalten:

Ohne Co-Enzymzusatz	4,4;	4,7.
Mit 1 % Co-Enzympräparat . .	3,1;	4,3.

Bei allen Mikro-Versuchen wurde deshalb durchweg mit 1 % Co-Enzymzusatz gearbeitet.

Die 1 Stunde auf 130° erhitzten Lösungen wurden genau in der gleichen Weise untersucht, wie die nicht erhitzten, so dass auf das S. 394 angegebene Beispiel verwiesen werden kann.

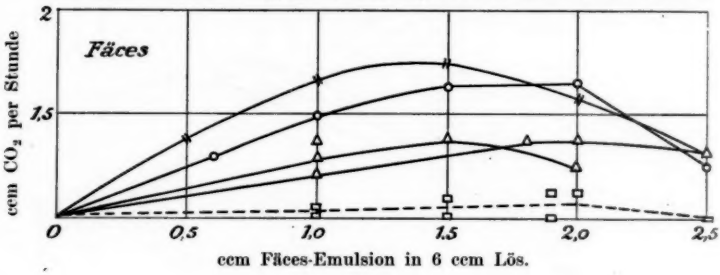


Fig. 6.

Die Ergebnisse in ccm CO_2/Stunde sind nun in den obigen Kurven angegeben (Fig. 4—6):

Wollen wir nun die Ergebnisse der Gärungsversuche zusammenfassen, so brauchen wir, da sich die Versuche an Milch, Urin und Fäcesemulsion auf die gleiche Menge bezieht (Maximum bei 1,5 ccm Zusatz) keine Umrechnung auf Hefeneinheiten vorzunehmen, sondern wir können direkt die für die Maxima erhaltenen relativen Gärungsgeschwindigkeiten (ccm CO_2 per Stunde) vergleichen, indem wir nun die Mittelwerte für die nicht erhitzten Proben um die für die erhitzten erhaltenen vermindern.

[1] EULER u. MYRBÄCK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 115, 155 u. zwar 163; 1921.

Wir erhalten also für ccm CO_2/Stunde

	Nicht erhitzt	Erhitzt	Differenz
Aus Fig. 4, Milch . . .	3,6	1,1	2,5
» » 5, Urin	4,8	3,4	1,4
» » 6, Fäces . . .	1,5	1,1	0,4

Wir nehmen bezüglich der per 24 Stunden umgesetzten Mengen an:

Aufgenommene Milch . . . . . 750 ccm
Abgegebener Urin . . . . . 500 »
Abgegebene Fäces . . . . . 25 g.

Wir haben nun die oben erhaltenen relativen Zahlen auf die Gesammtmengen umzurechnen.

An Milch wurde verwendet: 1,5/750 = 0,2 %
» Urin » » 1,5/500 = 0,3 %
» Fäces » » 0,3 %.

Es waren nämlich 4 g Fäces in 100 ccm emulgiert und davon 2 ccm verwendet worden, also rund 1/6 . 1/50 der Gesammtmenge.

Wir haben also zur Umrechnung auf die Gesammtmengen die für Milch erhaltene relative Wirkungszahl 2,5 im Verhältnis 3 : 2 zu erhöhen, wodurch sich 3,75 ergiebt.

Die Bilanz stellt sich also folgendermassen dar:

D-Einheiten aufgenommen 3,7
D-Einheiten abgegeben 1,4 + 0,4 . . 1,8
Im Körper zerstört oder gebunden 1,9

Die Menge der aufgenommenen Biokatalysator-Einheiten ist also rund doppelt so gross gefunden worden, wie die der abgegebenen.

Deux cas de forme singulière de syphilis du foie.

Par

HILDING BERGSTRAND.

Cas 1. S. S. — Garçon, entré à l'Hôpital Sachs'ska barnsjukhuset le 15 Mars 1922, mort le 26 Mars à l'âge de 5 mois $^1/_2$. Autopsie le 28 Mars.

Anamnèse: La mère a 30 ans, primipare, bienportante; le père 30 ans, bien portant. Né à terme, poids à la naissance 2,800 gr., allaitement maternel exclusif jusqu'il y a 3 semaines; depuis il a aussi pris des bouillies de farine. Bien portant jusqu'à l'âge de 2 mois $^1/_2$, mais augmentait peu. Depuis ce moment des vomisements violents, survenant en accès, au début rarement (une fois par semaine); petit à petit il perd sa vivacité, mange peu, diminue de poids. Admis à Allmänna Barnhuset, il y a 15 jours, d'où il a été transféré ici.

Etat le 16 Mars. Extrêmement peu développé, avec peau gris pâle. Etat général assez bon, crie avec force. Ganglions cubitaux des deux côtés gros comme des grains. Rien d'anormal au squelette, poumons, cœur, rate et foie. De l'intertrigo autour des parties genitales. Poids 2,850 gr. Température 36°,1. Urines troubles, sans substances réductrices. Hémoglobine 53. Fontanelle creuse.

23 Mars. Se développe toujours mal; l'appétit est mauvais.

26 Mars. Ce matin, l'état général a empiré; dans la matinée de petites contractions musculaires à la figure. L'état s'empire rapidement, il perd connaissance, la respiration devient défectueuse; mort à 2 h. 35 m. de l'après-midi.

Le père et la mère nient d'être atteints de syphilis. Après la mort de l'enfant, des spirochètes ayant été constatés dans son foie, on fait l'épreuve de la réaction de Wassermann sur la mère. Cette réaction fut positive (Dr. Paykull, Institut Sérologique). Depuis on a fait un nouvel examen à un autre laboratoire, qui fut négatife.

Diagnostic clinique: Inanition. Dyspepsie aiguë.

Autopsie. Amaigrissement extrême, poids 2,670 gr. Pas de taches sur la peau. A limite de l'épiphyse supérieure du tibia droit la zone de calcification parait inégale et des travées rouges la traversent. Ces altérations ne sont cependant pas très prononcées.

Le cœur pèse 20 gr.

Les poumons sont partout libres, souples, remplis d'air et de couleur rouge clair.

Les ganglions dans la cavité thoracique ne sont pas hypertrophiés.

Le thymus est en état de régression avancée.

Fig. 1.

Le bord antérieur du foie adhére au bord costal et à la paroi abdominale par des adhérences de tissu conjonctif. Dans le foie on trouve un foyer allongé, bien délimité, de couleur jaunâtre et situé dans le bord antérieur du foie, s'étendant à gauche dans le bord latéral inférieur. A la coupe, ce foyer montre une surface triangulaire plus ou moins régulière, pas tout à fait aussi grande que la coupe transversale d'un doigt. Dans le parenchyme hépatique, on trouve en outre deux foyers isolés, gros comme des noisettes et d'aspect similaire; ils sont situés à la surface du foie, près de l'empreinte de la vessie biliaire. Les foyers sont formés d'une partie périphérique, jaune, ferme qui constitue la plus grande partie de la masse et d'une zone plus

molle, jaune rouge, tournée vers le foie et finalement d'un liséré rouge, étroit qui forme la limite entre le foyer et le parenchyme hépatique qui ailleurs, à juger de l'aspect, est intact. Le foie pèse 210 gr. (Fig. 1).

Rate petite, résistante, rouge brun, 20 gr.

Reins gris rouge, pâles.

Pancréas mou.

Ganglions lymphatiques du ventre pas hypertrophiés.

Diagnostic anatomo-pathologique: syphilis hépatique, ostéochondrite syphilitique (?), atrophie générale.

Examen microscopique. Il se montre que les altérations trouvées dans le foie dépendent d'une infiltration interstitielle de tissu conjonctif; dans la zone la plus proche du parenchyme sain on trouve encore des travées de cellules hépatiques dissociées et plus ou moins atrophiées, entourées de tissu conjonctif lâche, riche en cellules; plus on s'éloigne de la zone limite plus le nombre des cellules parenchymateuses diminue et bientôt elles disparaissent entièrement; le tissu qui a remplacé le parenchyme est très riche en petits vaisseaux. On trouve quelques foyers disséminés où la partie centrale, atteinte de nécrose, est entourée d'un liséré de cellules ronde set de cellules conjonctives avec les noyaux en divers stades de destruction. La tunique hépatique fibreuse est épaissie au niveau des régions altérées et infiltrées de cellules rondes; par contre, comme nous l'avons dit plus haut, il n'y a pas de capsules de tissu conjonctif séparant les foyers du reste du parenchyme hépatique; celui-ci n'est, à tout prendre, pas modifié, on observe cependant dans le foie une infiltration diffuse et insignifiante de cellules rondes autour des vaisseaux du système porte. Ces cellules rondes ne présentent pas la réaction des »Plasmazellen».

L'examen du cartilage de conjugaison de l'épiphyse du tibia droit ne révélait rien d'anormal.

Dans la partie du foie où se trouvaient les lésions syphilitiques on constatait la présence de spirochètes par la coloration de Levaditi; les autres parties du foie n'en contenaient pas.

Cas 2. K. E. E. — garçon de 6 mois. Entré à Sachs'ska Barnsjukhuset le 13 Février 1922; mort le 13 Février 1922 à 22 heures 30. Autopsie le 16 Février 1922 à 10 heures. La mère est mariée, a eu 6 enfants. Bien portante et âgée de 34 ans. Le père a 35 ans, bien portant. Frères et sœurs: 1° 10 ans; 2° 7 ans; 3° 6 ans; 4° 3 ans, tous bien portants; 5° fausse couche au 4ème mois. Poids à la naissance 3,220 gr. Allaité au sein pendant deux mois, depuis allaitement artificiel. Augmentait toujours peu. Selles le plus souvent molles. Pas

de vomissements. Tomba malade le 10 Février avec diarrée, des selles liquides, en jet. Etat de plus en plus mauvais. A beaucoup maigri. Grippe dans sa famille.

Etat le 13 Février. Enfant extrêmement mal développé, à l'état général très mauvais. Des escarres aux cuisses. La fontanelle est tendue, la suture sagittale large de 1 cm. Urines un peu troubles, de l'albumine, pas de substances réductrices, dans le dépot le nombre de leucocytes est augmenté.

Diagnostic clinique: Méningite. Atrophie générale.

Autopsie: Enfant mal développé, pâle. Poids 3,700 gr. La dure-mère légèrement tendue, la pie-mère et l'arachnoïde minces,

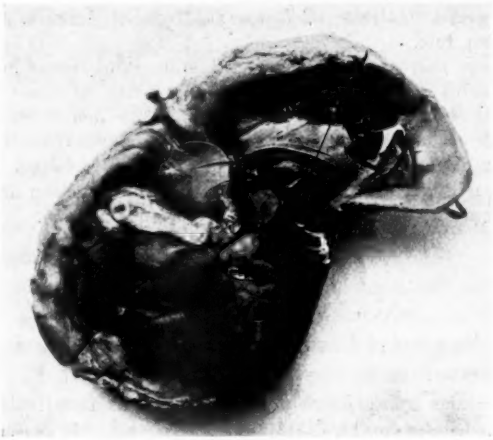


Fig. 2.

transparentes; la quantité de liquide dans les ventricules cérébraux légèrement augmentée.

Pas de lésions syphilitiques ni d'autres des os longs.

Le péricarde est lisse. Le cœur est de dimensions normales Le myocarde très pâle. Les plèvres sont lisses. Le parenchyme pulmonaire est partout souple et rempli d'air. Le thymus en état de régression.

Le foie est très hypertrophié, de couleur rouge brun, et contient dans ses parties superficielles des foyers plus ou moins gros, ressemblants par la consistance, la couleur et l'éclat à la cire. Les foyers sont soit ronds, le plus petit est gros comme un pois, soit plats. Dans ce dernier cas, ils font partie de la

surface hépatique. Le foie est adhérent à la paroi thoracique antérieure. Les foyers rond sont peu nombreux. Les parties malades se trouvent surtout à droite, dans le bord antérieur du foie. (Fig. 2.)

Les voies biliaires, le nombril et ses vaisseaux sont normaux.

Les reins sont pâles, normaux.

La portion supérieure de l'intestin parait normale avec muqueuse pâle; la muqueuse de la portion inférieur de l'iléon est noirâtre, un peu épaissie; toute la paroi intestinale parait un peu épaissie à cet endroit. La muqueuse du gros intestin est également un peu noirâtre, mais non épaissie. Les follicules ne sont pas enflés.

Diagnostic anatomo-pathologique: Atrophie générale. Anémie. Syphilis du foie.

Examen microscopique: l'aspect histologique ressemble exactement à celui du cas N° 1. Cependant, les nécroses miliaires sont rares ici; puis, la zone périphérique des foyers est très oedématiée ce qui la fait ressortir encore plus distinctement. Chez ce malade on a également trouvé des spirochètes. La mère examinée a Södra Polikliniken présentait une réaction de Wassermann négative; et aucun traitement ne fut institué.

Discussion.

Les deux cas ci-dessus décrits sont intéressants à plusieurs points de vue:

1. — Les symptômes de la maladie se manifestent à un âge où ordinairement on ne les trouve pas. D'après les manuels, les symptômes de la syphilis héréditaire se montrent peu après la naissance de l'enfant ou au moins pendant les premiers 3 à 4 mois. Pendant les mois suivants de la première année, les cas se font de plus en plus rares. Cette question est discutée à cause de sa portée pratique. L'enfant syphilitique peut par exemple contaminer une nourrice sans qu'il présente des symptômes cliniques de la syphilis. Il s'agit donc de déterminer pendant combien de temps l'enfant doit être soumis à l'observation pour qu'on puisse affirmer qu'il n'est pas atteint de syphilis. Ces cas démontrent que même en usant de la plus grande circonspection on n'obtient pas la certitude absolue.

2. — Les lésions syphilitiques sont exclusivement localisées au foie. Ce fait est très rare à cet âge et c'est pourquoi dans les 2 cas on n'a pu porter le diagnostic clinique de syphilis. Dans le 1:er cas, il n'y avait pas de traces de lésions de la peau; dans les second cas, il y avait bien des plaies aux cuisses, mais elles n'étaient pas de nature spécifique.

3. — Le processus anatomo-pathologique diffère de ce qu'on trouve habituellement dans la syphilis héréditaire. Généralement celle-ci se manifeste comme une hépatite interstitielle diffuse où non seulement le tissu conjonctif interacinaire est affecté, mais où même des acini sont envahis par un tissu conjonctif à fibres fines, qui se développe autour des capillaires en même temps que les cellules hépatiques s'atrophient et disparaissent. Dans de rares cas, la néoformation conjonctive n'est qu'interacinaire et forme des cordons de tissu conjonctif. Dans le tissu néoformé conjonctif et dans le parenchyme hépatique atrophié, il se forme souvent de petits foyers nécrotiques appelés gommes miliaires. De grosses gommes isolées s'observent aussi, mais rarement.

Les altérations trouvées dans les deux cas ressemblent entièrement à l'hépatite syphilitique interstitielle ordinaire, avec la seule et importante différence que celle-ci, comme nous l'avons dit, est diffuse tandis que dans mes cas, le processus était localisé à des foyers circonscrits.

De plus, l'hépatite interstitielle n'est pas habituellement accompagnée de lésions péri-hépatiques comme elle est dans mes cas. Ces lésions sont au contraire fréquentes dans les formes de syphilis hépatique consécutive à la syphilis acquise et à la syphilis héréditaire tardive.

Suivant la littérature syphilidologique la syphilis, fréquente peu après la naissance et puis de plus en plus rare, devient généralement de nouveau fréquente pendant l'âge de 2 à 4 ans. On l'appelle alors, bien qu'improprement, syphilis récidivante. Cette forme s'accompagne également de lésions dermiques. Des lésions du foie pendant cette période paraissent peu connues. Après l'âge de 4 ans et quelquefois avant, on a l'habitude d'appeler la syphilis congénitale du nom de sy-

philis héréditaire tardive. Dans cette forme les processus pathologiques hépatiques prennent l'aspect de gomme. Ils peuvent aussi se présenter comme des épaississements de la tunique fibreuse, combinés de péri-hépatite et d'une hépatite interstitielle, en forme de cordon conjonctif, provenant de la tunique fibreuse et produisant l'aspect racorni caractéristique qui a reçu le nom de foie ficelé.

Il parait donc que le processus décrit dans nos deux cas représente une forme moyenne.

Comment les lésions dans ces deux cas ont pris la forme rare et différant de l'ordinaire n'est pas facile à dire. Souvent l'infection syphilitique de la mère a des suites moins malignes pour le foetus et l'enfant, plus l'infection est ancienne. Des fausses couches, des enfants hérédosyphilitiques et enfin des enfants sains, voilà l'ordre habituel. Dans le deuxième de nos cas, l'infection a été acquise probablement après le quatrième enfant qui, lui même sain, fut suivi d'une fausse couche. Dans le premier cas il s'agit d'une primipare, et il est possible qu'ici l'infection soit plus ancienne. Il est aussi à remarquer qu'aucun des parents n'a voulu s'avouer infecté. Pour une maladie comme la syphilis, cela ne veut pas dire grand' chose. Leurs déclarations concordent cependant avec la supposition qu'il s'agissait d'une forme mitigée de syphilis.

Je dois les histoires cliniques au médecin en chef H. Ernberg à qui je présente par ces lignes mes remerciements sincères.

Berichtigungen.

Seite 212 19te Zeile von oben *lies* Huebner *statt* Heubner
» 212 14te » » unten » » » »
» 276 9te » » » » » » »
» 282 11te » » oben » Staehelin » Stahelin
» 316 im Fig. 14 *lies* mg. *statt* ctgm
» 317 6te und 7te Zeile von oben *lies* mg. *statt* cg.
» 327 14te Zeile von oben *lies* Retention *statt* Resorption
» 350 *lies* Huebner *statt* Heubner.

Insända böcker:

Heinrich Lehndorff: Kurzes Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Wien und Leipzig. Verlag von Josef Šafář. 1922.

Edmund Nobel: Schülerspeisung in Wien. Wien und Leipzig. Verlag von Josef Šafář. 1921.

Edmund Nobel: Schülerspeisung in den Städten und kleineren Orten Nieder-Österreichs. Wien und Leipzig. Verlag von Josef Šafář. 1921.

Edmund Nobel: Grundzüge des *Pirquet*'schen Ernährungssystems. Dritte Auflage. Wien und Leipzig. Verlag von Josef Šafář. 1921.

Josef K. Friedjung: Die geschlechtliche Aufklärung im Erziehungswerke. Wien und Leipzig. Verlag von Josef Šafář. 1922.